



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **305124**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 491/20, 495/20, 471/20, 453/02,
A 61 K 31/47

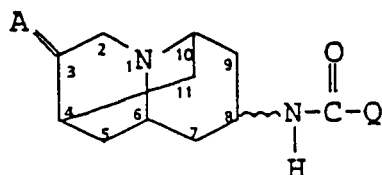
Patentstyret

(21) Søknadsnr	19922270	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	10.06.1992	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	10.06.1992	(30) Prioritet	11.06.1991, EP, 91401550
(41) Alm. tilgj.	14.12.1992		
(45) Meddelt dato	06.04.1999		
(73) Patenthaver	Merrell Dow Pharmaceuticals Inc, P.O. Box 156300, Cincinnati, OH 45215-6300, US		
(72) Oppfinner	Maurice Ward Gittos, Eschau, FR		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) Benevnelse **Derivater av amidanaloger av visse methano-broede kinoliziner**

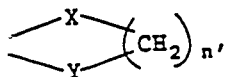
(56) Anførte publikasjoner US 4906755

(57) Sammendrag Nye forbindelser med formelen



(I)

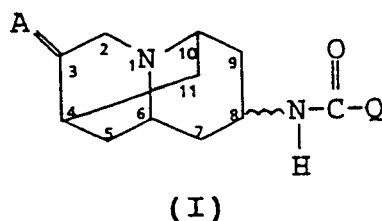
deres hydrater, tautomerer, stereo- og geometriske isomerer, og farmasøytisk akseptable syreaddisjons- og kvaternære ammoniumsalter derav, hvori
A er =H₂, =O, =(H) (OH), =NOR₁ eller



hvori n er 2 eller 3, X og Y er O eller S, hver R₁ er uavhengig H eller C₁-C₄-alkyl, R₂ er H, halogen, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, C₃-C₆-cykloalkylmethoxy, OH, -CN eller C(O)NH₂, Z er O, S eller NR₁, Q er en heterocyklisk eller carbo-cyklisk gruppe, utviser terapeutisk aktivitet.

Foreliggende oppfinnelse angår nye amidderivater av visse hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-type forbindelser med evne til å fremkalle en blokada av 5HT₃-reseptorer, og farmasøytisk preparat for anvendelse ved behandling av kjemoterapeutisk-fremkalt kvalme og brekninger, som anti-angstmidler, ved symptomatisk behandling av smerte assosiert med migrene, som anti-arrhythmiske midler, ved behandling av kognitive sykdommer, ved behandling av hallusinatoriske endogene psykoser av den type som utvikles i pasienter som lider av schizofreni og mani, ved behandling av glaucom, for stimulering av magemotilitet, for å bekjempe legemiddelmisbruk, for å behandle søvnapnea og for å behandle irritabel tarm-sykdom.

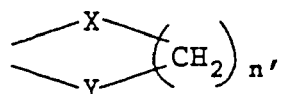
Nærmere bestemt angår oppfinnelsen forbindelser som er kjennetegnet ved at de har formelen



deres hydrater, tautomerer, stereo- og geometriske isomerer, og farmasøytisk akseptable syreaddisjons- og kvarternære ammoniumsalter derav, hvori

A er $=H_2$, $=O$, $=(H)(OH)$

eller



5

hvor n er 2 eller 3,

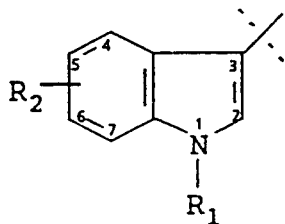
X og Y er O eller S ,

hver R_1 er uafhængig H eller C_1 - C_4 -alkyl,

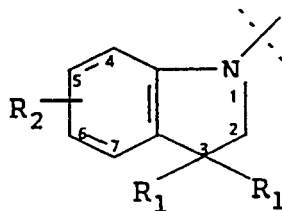
10 R_2 er H , halogen eller C_1 - C_4 -alkyl,

Q er en heterocyklisk eller carbocyklisk gruppe af
formlene

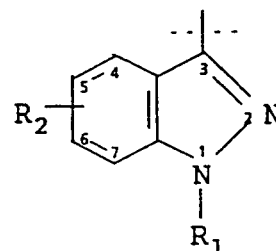
15



(a)

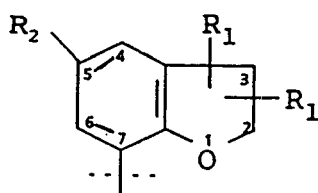


(b)

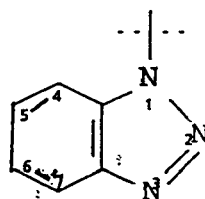


(c)

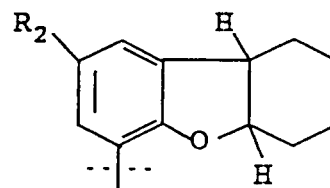
20



(e)



(g)

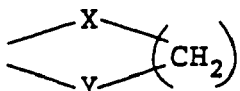


(l)

30

35

Som anvendt her indikerer den bølgede linje som binder nitrogenatomet av $\sim\text{NHC(O)Q}$ -gruppen til 8-stillingen av octahydro-2,6-methano-2H-kinolizingruppen (heretter enkelte ganger angitt som den methanobroede kinolizinyllgruppe) at bindingen kan være i endo (trans) eller exo (cis)-konfigurasjonen. Når den bølgede linje er modifisert til en fast linje angir den endokonfigurasjonen mens en stiplet linje indikerer en exokonfigurasjon. I de tilfeller hvori A betegner $=(\text{H})(\text{OH})$ eksisterer chiralitet under dannelsen av d- eller l-isomerer og racemiske blandinger derav. Hydratene er de forbindelser hvori A betegner $=(\text{OH})(\text{OH})$. I de tilfeller hvori

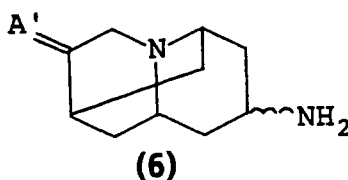
A betegner , betegner gruppen en 5- til 6-

leddet ringgruppe, som hensiktsmessig kan skrives $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{S}-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{S}$; de således indikerte terminale bindinger av svovel- og/eller oxygenatomet er bundet til 3-stillingscarbonatomet av den methano-broede kinolizinyllgruppe, C_1 - C_4 -alkylradikalene innbefatter rettkjedede og forgrenede, mettede, lavere alifatiske hydrocarboner med 1 til 4 carbonatomer, slik som for eksempel methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl og isobutyl; C_1 - C_4 -alkoxyradikaler er etheranalogene derav slik som for eksempel methoxy og ethoxy. Halogen innbefatter fluor, klor eller brom. Med mindre annet er angitt, kan R_2 -substituentene bundet til de viste grupper være bundet til et hvilket som helst av carbonatomene av gruppen gjennom hvilken R_2 -bindingen er vist. Av hensiktsmessige grunner og for å unngå enhver tvetydighet, skal det bemerkes at valensbindingen som skjærer den stiplede linje, er bindingen gjennom hvilken de viste cykliske Q-grupper av underformler (a) - (l) er bundet til carbonatomet av amidfunksjonen ved 8-stillingen av den methano-broede kinolizinyllgruppe. R_1 -substituentene på Q = (e)-gruppen kan være ved 3,2; 3,3; eller 2,2-stillingene.

Fortrinnsvis er R_1 -substituentene ved 3,3-stillingen. (e)-gruppen kan også ha en dobbeltbinding mellom stilling 2 og 3 med R_1 -substituenten ved egnede tilgjengelige stillinger.

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter hen-
vist til ovenfor, kan være ikke-toksiske salter med egnede
syrer, slik som de med uorganiske syrer, for eksempel saltsyre,
hydrobromsyre, salpetersyre, svovelsyre eller fosforsyre;
5 eller med organiske syrer slik som organiske carboxylsyrer,
for eksempel eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, maleinsyre,
hydroxymaleinsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, salicylsyre,
2-acetyloxybenzosyre, nikotinsyre eller isonikotinsyre;
10 eller organiske sulfonsyrer, for eksempel methansulfonsyre,
ethansulfonsyre, 2-hydroxyethansulfonsyre, 4-toluensulfonsyre
eller 2-nafthalensulfonsyre. Kvaternære ammoniumsalter dannes
med alkylhalogenider slik som metylklorid, metylbromid,
metyljodid eller ethylbromid; eller med sulfatestere slik som
metyl-4-toluensulfonat eller metyl-2-nafthalensulfonat.

15 Generelt kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen frem-
stilles under anvendelse av fremgangsmåter og teknikker ana-
logt kjent innen faget. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen (1)
kan fremstilles ved omsetning av et di-amin eller et reaktivt
derivat derav, hvilket di-amin har formelen



25 hvori A' er =H₂ eller -X-(CH₂)₂-Y eller -X-(CH₂)₃-Y hvor X og
30 Y er O eller S; med en reaktiv ekvivalent av en syre av forme-
len



hvor Q er som ovenfor definert. Ved en reaktiv ekvivalent av syren menes det tilsvarende syreklorid eller bromid, triklormethylestere, et blandet anhydrid eller carboxylsyreimidazol erholdt ved omsetning av det egnede syrehalogenid med N,N -carbonyldiimidazol eller ethvert lignende syrederivat som vil gi det enkle carboxylsyreamid ved omsetning med et primært amin.

Di-aminene (6) anvendt som en reaktant i den ovenfor angitte prosedyre kan erholdes ved en flertrinns prosedyre fra hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-3(4H)on (2) hvis syntese er beskrevet i US-patentskrift 4 906 755, inkorporert her ved referanse. Spesifikt når det gjelder di-aminet hvor A' er $-O(CH_2)_2O-$ eller $-O(CH_2)_3O-$ beskyttes 3,(4H)onet som en ethylen eller propylenglykol ved omsetning med ethylenglykol eller 1,3-propandiol i nærvær av en egnet syre slik som p-toluensulfonsyre i et hydrocarbonløsningsmiddel slik som benzen eller toluen, under anvendelse av en Dean- og Stark-apparatur for å fjerne vannet. 8-hydroxygruppen oxyderes deretter til en ketogruppe [for å fremstille forbindelser (4)] ved anvendelse av oxalylklorid og dimethylsulfoxyd, ved å følge Swern-prosedyren, og 8-ketogruppen omdannes til et oxim (forbindelse 5) ved omsetning med hydroxylaminhydroklorid. Reduksjon av oximinogruppen med en tetrahydrofuranløsning av aluminiumhydrid (dannet fra lithiumaluminiumhydrid og konsentrert saltsyre) gir den nødvendige di-aminreaktant (6) hvor 8-aminogruppen er endo (trans)-konfigurasjonen. Reduksjon av oximinogruppen med nascerende hydrogen dannet ved oppløsning av natrium i amylalkohol gir di-aminreaktanten hvor 8-aminogruppen antar exo (cis)-konfigurasjonen.

Ved på lignende måte å anvende 2-hydroxyethanthiol eller 3-hydroxypropanthiol i stedet for ethylenglykol eller 1,3-propandiol, gir den ovenfor angitte prosedyre det epimeriske di-amin hvor A' er $-O(CH_2)_2S-$ og $-O(CH_2)_3S-$. Ved anvendelse av ethylen-1,2-dithiol eller propylen-1,3-dithiol i stedet for ethylen-glykol eller 1,3-propandiol gir den ovenfor angitte prosedyre de epimeriske di-aminreaktanter hvor A' er

- . $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$ og $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}-$. Disse dithianer kan reduseres til de epimeriske di-aminreaktanter hvori A' er $=\text{H}_2$ ved anvendelse av hydrazin og Raney-nikkel i et lavere alkanol-løsningsmiddel slik som 2-propanol ved en forhøyet temperatur ($60 - 100^\circ \text{C}$).

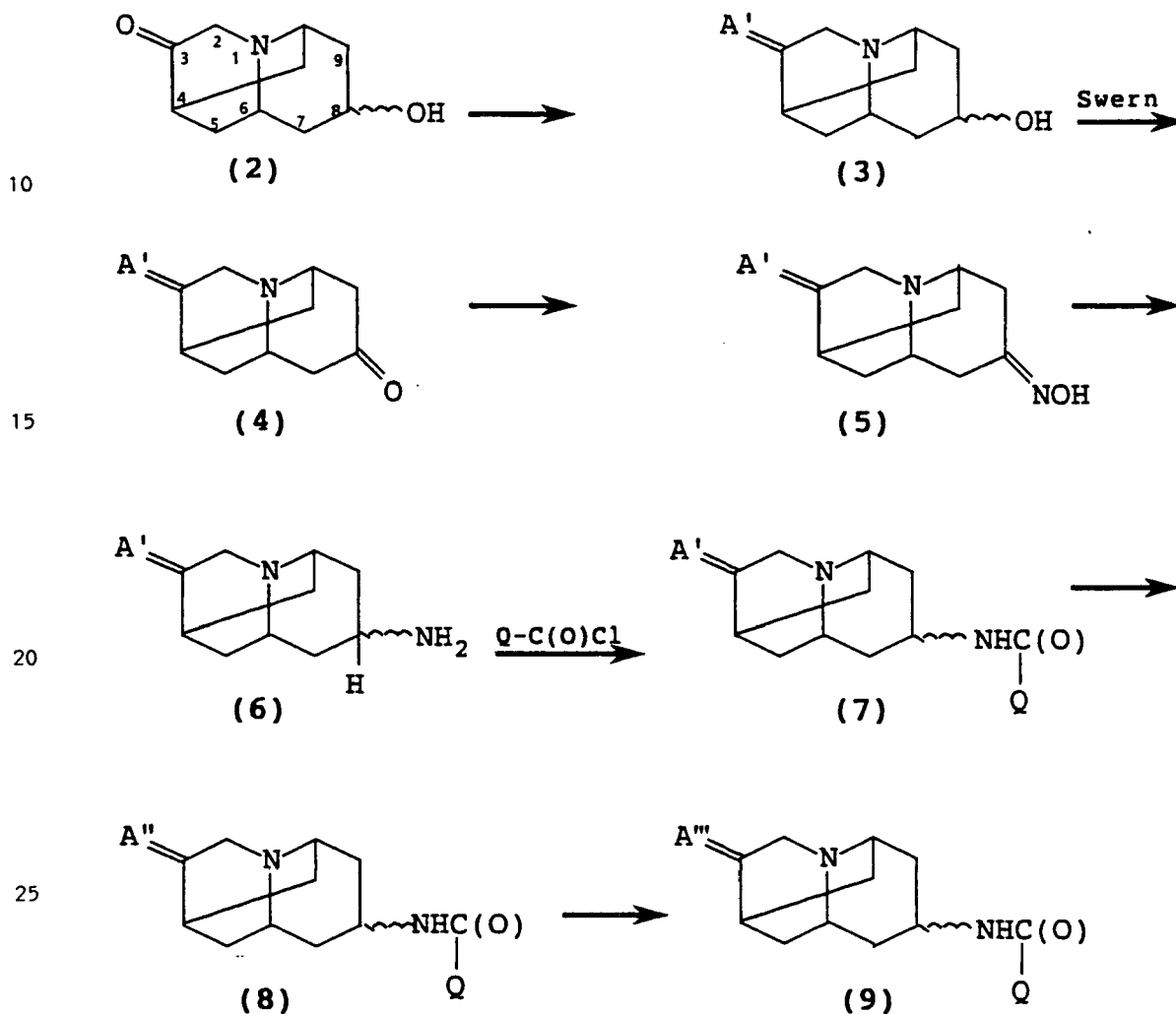
5 Forskjellige prosedyrer kan anvendes for å omdanne de amider (7) ifølge oppfinnelsen hvori A' er $-\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{Y}-$ eller $-\text{X}(\text{CH}_2)_3\text{Y}-$, X og Y er O eller S; til andre broede derivater ifølge oppfinnelsen ved standard metoder. Således kan dithio-
ketalet, dvs. hvori A' er $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$ eller $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}-$, redu-
10 seres med hydrazin i nærvær av Raney-nikkel som beskrevet ovenfor, under dannelse av amidene ifølge oppfinnelsen hvori A' er H_2 . Ketalene, dvs. hvori A' er $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ eller $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$, kan omdannes til de forbindelser hvori A' er $=\text{O}$ ved vandig syrehydrolyse under anvendelse av for eksempel 2M
15 HCl ved temperaturer fra 40 til 100°C . 1,3-oxathiolanene, dvs. hvori A' er $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{S}-$ eller $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{S}-$, kan omdannes til amidene hvori A'' er $=\text{O}$ ved omsetning med kvikksølvklorid i vandig acetonitril eller en lavere alkohol ved temperaturer fra $10 - 40^\circ \text{C}$. Ketogruppen kan ytterligere omdannes til en
20 alkohol (9)-gruppe ved reduksjon med et alkalimetallborhydrid i en lavere alkohol, og til forbindelser hvori A''' er en hydroximino ($=\text{NOH}$) eller en alkoxyimino ($=\text{NOR},$)-gruppe ved omsetning med hydrokloridene av hydroxylamin eller O-alkylhydroxylaminene. Produktene fra enkelte av disse omdannelser
25 er blandinger av stereo- eller geometriske isomerer, og disse kan separeres i sine rene isomerer ved standardmetoder.

I de tilfeller hvori den heterocykliske gruppe av QCOOH inneholder et primært eller sekundært amin, er det selv-
sagt fordelaktig å beskytte denne under de ovenfor angitte
30 reaksjoner, fortrinnsvis ved anvendelse av en benzylgruppe når aminet er et sekundært amin, og en benzyloxycarbonylgruppe for å beskytte et primært amin. I hvert tilfelle fjernes den beskyttende gruppe i produktet ved konvensjonelle prosedyrer, f.eks. ved hydrogenering med H_2 med palladium som en katalysa-
35 tor. Når på lignende måte R_2 -funksjoner vil interfere med reaksjonene som er nødvendige for å danne det ønskede produkt, kan slike grupper også beskyttes og deretter avbeskyttes i henhold til standardteknikker og fremgangsmåter vel kjent

. innen faget.

Disse reaksjoner kan generisk avbildes ved følgende Reaksjonsskjema.

Reaksjonsskjema A



30 hvori A' er $=\text{H}_2$, $-\text{X}-(\text{CH}_2)_2-\text{Y}$ eller $-\text{X}-(\text{CH}_2)_3-\text{Y}$, X og Y er som tidligere definert, slik som også Q, og A'' er O eller H_2 , og A''' er $=(\text{OH})(\text{H})$, $=\text{NOR}_1$ eller $=(\text{OH})(\text{OH})$.

Eksempel 1 (Mellomprodukt)

35 Trans-octahydrospiro-[(1,3)-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'ol

En løsnings av 10,88 g (0,05 mol) trans-hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-3(4H)-on-hydroklorid i en

minimal mengde vann ble gjort sterkt basisk ved tilsetning av en mettet vandig løsning av kaliumcarbonat, og den fri base isolert ved ekstraksjon med tetrahydrofuran-fordampning av det tørkede magnesiumsulfatekstrakt ga 9,05 g av den fri base. En løsning av 9,05 g av den fri base i 200 ml benzen ble behandlet med 3,41 g (1,1 ekvivalenter) ethylenglykol og 5,81 g (1,2 ekvivalenter) methansulfonsyre, og den omrørte blanding ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer under anvendelse av en Dean- og Stark-felle. Det kremfargede faste materiale ble filtrert fra, ble oppløst i en minimal mengde vann, og løsningen ble gjort sterkt basisk ved tilsetning av et overskudd av en mettet kaliumcarbonatløsning. Ekstraksjon med tetrahydrofuran og fordampning av det tørkede magnesiumsulfatekstrakt ga tittelforbindelsen (10,69 g, 95 %).

15

Eksempel 2 (Mellomprodukt)

Octahydrospiro-[(1,3)-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-on

En løsning av 3,58 g (1,2 ekvivalenter) dimethylsulfoxyd i 20 ml metylenklorid ble langsomt tilsatt til en omrørt løsning av 5,33 g (1,1 ekvivalenter) oxalylklorid i 100 ml metylenklorid ved -70°C under nitrogen. Blandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter etter tilsetningen og ble deretter behandlet med en suspensjon av 8,59 g (1 ekvivalent) trans-octahydrospiro-[(1,3)-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-ol i 100 ml metylenklorid. Etter omrøring ved -70°C i 15 minutter ble 26,5 ml (5 ekvivalenter) triethylamin langsomt tilsatt, og den omrørte blanding fikk anta romtemperatur over natten. 30 ml vann og 10 ml av en mettet vandig løsning av kaliumcarbonat ble tilsatt, den fraskilte organiske fase ble tørket over magnesiumsulfat og fordampet under dannelselse av et oransje-brunt klebrig fast materiale forurenset med noe dimethylsulfoxyd. Det faste materiale ble oppløst på nytt i ethylacetat, løsningen ble behandlet med carbon og fordampet under dannelselse av tittelforbindelsen som et oransje-brunt fast materiale (7,06 g, 83 %).

Eksempel 3 (Mellomprodukt)

Octahydrospiro-[(1,3)-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-on-oxim

En løsning av 4,45 g (0,02 mol octahydrospiro-
5 [(1,3)-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]8'-on i 100 ml
vann ble omrørt med en løsning av 1,66 g (0,024 mol) hydroxyl-
aminhydroklorid i 20 ml vann i 2 timer, under hvilket tidsrom
et bunnfall ble dannet. Blandingen ble konsentrert, gjort
basisk ved tilsetning av en mettet vandig løsning av kalium-
10 bicarbonat og ble ekstrahert med tetrahydrofuran. Noe av det
faste materiale forble uløselig og ble filtrert fra (0,85 g).
De tørkede organiske ekstrakter ble fordampet, og det kombi-
nerte faste materiale ble omkrystallisert fra en blanding av
ethanol og metanol under dannelsen av tittelforbindelsen
15 (3,6 g, 76 %).

Eksempel 4 (Mellomprodukt)

Trans-octahydrospiro-[(1,3)-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-amin

20 En løsning av 4,04 g (0,041 mol) konsentrert svovel-
syre i vannfritt tetrahydrofuran ble langsomt tilsatt til en
omrørt suspensjon av 3,17 g (0,083 mol) lithiualuminiumhydrid
i tetrahydrofuran ved -10° C under nitrogen. Blandingen ble
omrørt i 2 timer og temperaturen fikk stige til romtemperatur.
25 Sluttelig ble 4,97 g (0,021 mol) pulverformet octahydrospiro-
[(1,3)-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-on-oxim
tilsatt, etterfulgt av 70 ml vannfritt tetrahydrofuran, og
den omrørte blanding ble oppvarmet til 40° C i 3 timer.
Etter henstand over natten ved romtemperatur ble den omrørte
30 blanding avkjølt til 10° C og ble behandlet med en løsning av
7 ml vann i 7 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble omrørt ved
 30° C i 1 time, ble filtrert og bunnfallet ble vasket med
tetrahydrofuran. Det tørkede filtrat (magnesiumsulfat) ble
fordampet under dannelsen av tittelforbindelsen som et hvitt
35 krystallinsk fast materiale (3,56 g). Det grå bunnfall ble
gjort sterkt basisk med vandig kaliumhydroxyd, og blandingen
ble ekstrahert med tetrahydrofuran ved dekantering. Fordamp-
ning av det tørkede ekstrakt ga ytterligere 0,58 g av det
hvite faste materiale. Totalt utbytte var 4,14 g (88 % utbytte)

. Eksempel 5 (Mellomprodukt)

Indazol-3-carboxylsyre

En løsning av 19,1 g (0,19 mol) konsentrert svovelsyre i 200 ml vann fremstilt i et 2-liters begerglass ble
5 avkjølt til 0° C. 14,7 g (0,1 mol) isatin ble tilsatt til en løsning av 4,1 g (0,105 mol) natriumhydroxyd i 65 ml vann ved 50° C, og den mørkerøde løsning ble avkjølt til 0° C. En løsning av 6,9 g (0,1 mol) natriumnitritt i 235 ml vann ved 0° C ble tilsatt, og blandingen ble tilsatt til den hurtig
10 omrørte løsning av svovelsyre i løpet av 5 minutter. Temperaturen fikk ikke stige til over 4° C (kontrollert ved tilsetning av is). Den gulbrune skumaktige blanding ble omrørt i ytterligere 15 minutter før den ble behandlet med en løsning av 54 g (0,24 mol) tinnkloridhydrat i 85 ml konsentrert svovelsyre ved 0° C. Blandingen ble omrørt i 1 time og det urene
15 produkt ble filtrert. Materialet ble omkrystallisert som følger: ca. halvparten av det faste materiale ble anbragt i en 1 liters kolbe og ca. 500 ml vann ble tilsatt. Løsningen ble oppvarmet på en varmeplate til kokning og ble deretter
20 filtrert varm under dannelse av et tørkt gult-brunt bunnfall og en oransje-gul løsning. Løsningen fikk stå for å avkjøles over natten. Den omkrystalliserte løsning ble filtrert under dannelse av et gult fast materiale og et lysegult filtrat. Det faste materiale ble anbragt i en ovn for å tørke. Fremgangsmåten ble gjentatt med den andre halvdel av det urene
25 produkt, og de to modervæsker ble samlet, slik som også de faste produkter. Den mørkegul-brune substans filtrert fra under omkrystalliseringen ble kokt med 150 ml vann, ble filtrert og den resulterende løsning fikk omkrystallisere.
30 Den ble deretter behandlet som ovenfor angitt. De samlede modervæsker ble konsentrert til 1/3 volum, og løsningen fikk krystallisere. Det således beholdte faste materiale ble tilsatt til resten. Ved tørking ble 7,27 g fast gult pulverprodukt beholdt, med et smeltepunkt på 263 - 264° C.

. Eksempel 6 (Mellomprodukt)

Methyl-1-methylindazol-3-carboxylat

En blanding av 5,67 g (0,035 mol) indazol-3-carboxylsyre, 10,43 g (0,073 mol) metyljodid, 10,16 g (0,073 mol) kaliumcarbonat og 100 ml dimethylformamid ble omrørt ved 50° C over natten. Den oransje løsning ble filtrert, fordampet og residuet ble oppløst i en blanding av ethylacetat og vann. Ethylacetatfasen ble fraskilt, ble tørket og fordampet under dannelsen av en rødbrun olje (6,63 g) bestående hovedsakelig av en blanding av methyl-1- og 2-methylindazol-carboxylater. Disse ble separert under anvendelse av flash-kromatografi på silicagel (elueringsmiddel: hexan-ethylacetat 70-30) under dannelsen av methyl-1-methylindazol-3-carboxylat (3,12 g) som et gult fast materiale (47 %) og methyl-2-methylindazol-3-carboxylat (1,62 g, 24 %) som en gul olje som langsomt krystalliserte.

Eksempel 7 (Mellomprodukt)

1-methylindazol-3-carboxylsyre

3,1 g (0,016 mol) methyl-1-methylindazol-3-carboxylat ble omrørt med en løsning av 0,78 g (0,02 mol) natriumhydroxyd i 100 ml tetrahydrofuran i 2 timer ved romtemperatur, løsningen ble fordampet og det gule residuum ble oppløst i vann. Surgjøring med methansulfonsyre utfelte 1-methylindazol-3-carboxylsyre (2,19 g). En ytterligere masse (0,3 g) ble erholdt ved ekstraksjon av den vandige syreløsning med en blanding av ether og metylenklorid. Totalt utbytte: 2,49 g (87 %).

30 Eksempel 8 (Mellomprodukt)

1-methyl-indazol-3-carbonylklorid

En omrørt suspensjon av 0,68 g (3,86 mol) 1-methylindazol-3-carboxylsyre i 50 ml vannfri ether ble behandlet med 0,28 ml (3,84 mol) thionylklorid og noen få dråper dimethylformamid. Etter omrøring i 1 time ble det faste materiale oppløst. Løsningsmidlet ble fordampet under dannelsen av 1-methyl-indazol-3-carbonylklorid som et gult fast materiale (0,75 g, 100 %).

Eksempel 9 (Sluttprodukt)

Trans-octahydro-[(1',3')-dioxolan-2',3"-(2',6')-methano-2"H-kinolizin]-8"-yl-1-methyl-1H-indazol-3-carboxamid

En omrørt blanding av 0,747 g (3,84 mol) 1-methyl-
5 1H-indazol-3-carbonylchlorid, 0,86 g (3,84 mol) trans-octahydro-
spiro-[(1,3)-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-
amin og 25 ml acetonitril ble kokt under tilbakeløpskjøling i
2 timer. 0,11 g (1 ekvivalent) lithiumcarbid ble tilsatt som
base, og den omrørte blanding ble kokt under tilbakeløpskjøling
10 i ytterligere 3 timer. Løsningsmidlet ble fordampet, det
brune faste residuum ble suspendert i vann og blandingen ble
behandlet med vandig kaliumcarbonatløsning. Den brune olje
ble ekstrahert med ethylacetat, ekstraktene ble vasket med
vann og ble deretter fordampet under dannelsen av en gul olje
15 (1,04 g, 71 %) som krystalliserte. Det faste materiale ble
omkrystallisert fra ethylacetat under dannelsen av det rene
indazolcarboxamid.

Eksempel 10 (Sluttprodukt)

20 Trans-1-methyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-methano-2H-kinolizin-
8-yl)-1H-indazol-3-carboxamid-methansulfonat

En omrørt løsning av 0,97 g (2,54 mol) trans-
octahydro-[(1',3')-dioxolan-2',3"-(2',6')-methano-2"H-kinoli-
zin]-8"-yl-1-methyl-1H-indazol-3-carboxamid i 1N HCl ble kokt
25 under tilbakeløpskjøling i 4 timer og ble omrørt ved romtempe-
ratur over natten ved hvilket tidsrom et bunnfall ble dannet.
Blandingens ble gjort basisk med tilsetning av kaliumcarbonat-
løsning, og produktet ble isolert ved ekstraksjon med ethyl-
acetat. Fordampning av de tørkede ethylacetatekstrakter ga
30 et fast materiale (0,56 g) som ble oppløst i en løsning av
0,16 g methansulfonsyre i 20 ml vann. Fordampning av den
filtrerte løsning ga et fast materiale som ble omkrystallisert
fra isopropanol under dannelsen av tittelforbindelsen som et
halvhydrat.

• Eksempel 11 (Mellomprodukt)

Trans-octahydrospiro-[1,3-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-ol

En omrørt blanding av 9,8 g trans-hexahydro-8-
5 hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-3(4H)-on, 5,88 g methan-
sulfonsyre, 4,35 g 2-mercaptoethanol og 200 ml benzen ble
kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer under anvendelse av
en Dean- og Stark-felle. Under dette tidsrom ble 1,4 ml
vann oppsamlet. Det faste materiale ble filtrert fra den
10 avkjølte løsning, ble oppløst i vann og løsningen ble gjort
basisk med mettet vandig kaliumcarbonat. Ekstraksjon med en
blanding av ethylacetat:tetrahydrofuran (1:1) og fordampning
av det tørkede ekstrakt ga krystaller av tittelforbindelsen
med smeltepunkt 194° C (10,4 g).

15 "Thioxolan" som anvendt her og i det etterfølgende,
er ment å angi gruppen (a) hvori X er oxygen, Y er svovel
og n er 2.

Eksempel 12 (Mellomprodukt)

20 Octahydrospiro-[1,3-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-on

En løsning av 4,07 g dimethylsulfoxyd i 20 ml
methylenklorid ble langsomt tilsatt til en omrørt løsning av
6,06 g oxalylklorid i 100 ml methylenklorid ved -70° C under
25 nitrogen. Blandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter
og ble deretter behandlet med en suspensjon av 10,47 g trans-
octahydrospiro-[1,3-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinoli-
zin]-8'-ol i 100 ml methylenklorid. Etter omrøring ved -70° C
i 15 minutter ble 30,2 ml triethylamin langsomt tilsatt, og
30 den omrørte blanding fikk anta romtemperatur over natten.
30 ml vann og 10 ml av en mettet vandig løsning av kalium-
carbonat ble tilsatt, og den separerte organiske fase ble
tørket over en blanding av magnesiumsulfat og animalsk carbon.
Residuet etter fordampning av løsningsmidlet ble kromatogra-
35 fert på silicagel under anvendelse av en blanding av ethyl-
acetat og ethanol (4:1) som elueringsmiddel under dannelsen av
den rene tittelforbindelse.

• Eksempel 13 (Mellomprodukt)

Octahydrospiro-[(1,3)-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-on-oxim

En løsning av 4,5 g octahydrospiro-[(1,3)-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-on i 100 ml vann ble omrørt med en løsning av 1,56 g hydroxylaminhydroklorid i 20 ml vann i 1 natt ved romtemperatur. Blandingen ble konsentrert, gjort basisk ved tilsetning av mettet vandig kaliumbicarbonat, og produktet ble ekstrahert med tetrahydrofuran. Noe av det faste materiale forble uløselig og ble filtrert fra. De tørkede organiske ekstrakter ble fordampet, og det kombinerte faste materiale ble omkrystallisert fra en blanding av ethanol og metanol under dannelsen av tittelforbindelsen (4,52 g).

Eksempel 14 (Mellomprodukt)

Trans-octahydrospiro-[(1,3)-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-amin

En løsning av 3,50 g konsentrert svovelsyre i vannfri tetrahydrofuran ble langsomt tilsatt til en omrørt suspensjon av 2,72 g lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran ved -10° C under nitrogen. Blandingen ble omrørt i 2 timer og temperaturen fikk stige til romtemperatur. Sluttelig ble 4,52 g pulverformet octahydrospiro-[(1,3)-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-on-oxim tilsatt, etterfulgt av 70 ml vannfri tetrahydrofuran, og den omrørte blanding ble oppvarmet til 40° C i 3 timer. Etter henstand over natten ved romtemperatur ble den omrørte blanding avkjølt til 10° C og ble behandlet med en løsning av 7 ml vann i 7 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble omrørt ved 30° C i 1 time, ble filtrert og bunnfallet ble vasket med tetrahydrofuran. Det tørkede filtrat (magnesiumsulfat) ble fordampet under dannelsen av tittelforbindelsen som et hvitt krystallinsk fast materiale (3,56 g). Det grå bunnfall ble gjort sterkt basisk med vandig kaliumhydroxyd og blandingen ble ekstrahert med tetrahydrofuran ved dekantering. Fordampning av det tørkede ekstrakt ga ytterligere 0,58 g av et hvitt fast materiale. Det totale utbytte var 3,74 g (88 % utbytte).

• Eksempel 15 (Sluttprodukt)

Trans-octahydro-[(1,3)-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8"-yl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1H-indol-1-carboxamid

En løsning av 2 g 2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1H-indol
5 og 1,4 g triethylamin i 10 ml metylenklorid ble tilsatt til en omrørt løsning av 1,64 ml triklormetylklorformiat i metylenklorid ved 0° C. Blandingen fikk omrøres over natten ved romtemperatur og ble deretter vasket suksessivt med 10 ml vann og 2N HCl. Fordampning av den tørkede organiske fase ga
10 en olje (2,58 g).

En omrørt blanding av 0,64 g av den ovenfor angitte olje og 0,5 g trans-octahydrospiro-[(1,3)-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8'-amin i 25 ml toluen ble kokt under
15 tilbakeløpskjøling over natten og ble avkjølt til romtemperatur. Det faste materiale (0,76 g) ble filtrert fra, fordelt mellom tetrahydrofuran og mettet vandig kaliumcarbonat, og den organiske fase ble fraskilt og tørket. Fordampning av det organiske løsningsmiddel ga et fast residuum som ble
20 rensset ved silicagelkromatografi under anvendelse av metylenklorid:methanol (8:2) som elueringsmiddel, under dannelse av tittelforbindelsen som et krystallinsk fast materiale, sm.p. 107 - 108° C.

25 Eksempel 16 (Sluttprodukt)

Trans-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)1H-indol-1-carboxamid-ethandioathydrat

En blanding av 0,33 g trans-octahydro-[(1,3)-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8"-yl-2,3-
30 dihydro-3,3-dimethyl-1H-indol-1-carboxamid, 0,12 g calciumcarbonat, 0,33 g kvikksølvklorid, 16 ml acetonitril og 4 ml vann ble kraftig omrørt ved romtemperatur i 2 dager. Det faste materiale ble filtrert fra, vasket tre ganger med ethylacetat, og det kombinerte filtrat og vaskeløsninger fordelt
35 mellom vann og en blanding av ethylacetat-tetrahydrofuran (1:1). Den tørkede organiske fase ble fordampet og residuet ble kromatografert på silicagel først ved anvendelse av ethylacetat-methanol (4:1) og deretter med metylenklorid-methanol

- (9:1) som elueringsmidler. Basen gjenvunnet fra det andre elueringsmiddel ble behandlet med 1 ekvivalent ethanolisk oxalsyre under dannelsen av krystaller av tittelforbindelsen.

⁵ Eksempel 17 (Sluttprodukt)

Trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-[octahydrospiro-(1,3-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin)-8'-yl]-7-benzofurancarboxamid-hydroklorid

- ¹⁰ En omrørt blanding av 3,6 g octahydrospiro-[(1,3-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin)-8'-ol, 4 g 5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-carboxylsyreklorid og 70 ml toluen ble kokt under tilbakeløpskjøling over natten. Etter avkjøling ble tittelforbindelsen filtrert fra (6,61 g).

¹⁵ Eksempel 18 (Sluttprodukt)

Trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-[octahydro-3-oxo-2,6-methano-2H-kinolizin)-8-yl]-7-benzofurancarboxamid

- ²⁰ En omrørt løsning av 19 g trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-[octahydrospiro-(1,3-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin)-8'yl]-7-benzofurancarboxamid-hydroklorid i 200 ml 2N HCl ble kokt under tilbakeløpskjøling over natten og fikk avkjøles. Krystallene ble filtrert fra og ble tørket under dannelsen av tittelforbindelsen som dets hydro-
²⁵ klorid. En vandig løsning av saltet ble gjort basisk ved tilsetning av mettet vandig natriumcarbonat, og basen ble beholdt ved ekstraksjon med ethylacetat-tetrahydrofuran (1:1) og fordampning av det tørkede løsningsmiddel.

³⁰ Eksempel 19 (Sluttprodukt)

Trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-[octahydro-(3-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin)-8-yl]-7-benzofuran-carboxamid-methansulfonat

- ³⁵ En blanding av 0,35 g trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)-7-benzofurancarboxamid, 0,17 g natriumborhydrid og 15 ml ethanol ble omrørt over natten ved romtemperatur og ethanolen ble deretter fordampet fra. En løsning av residuet i vann ble

* surgjort til pH 1 ved tilsetning av 2N HCl, og den sure løsning ble gjort basisk ved tilsetning av mettet vandig kaliumcarbonat. Ekstraksjon med ethylacetat:tetrahydrofuran (1:1) og fordampning av det tørkede ekstrakt ga en base som ble
5 behandlet med ethanolisk methansulfonsyre (1 ekvivalent) under dannelse av tittelforbindelsen separert med vinsyre under dannelse av enantiomerene.

Eksempel 20 (Mellomprodukt)

10 Triklormethyl-1-benzotriazolcarboxylat

En omrørt blanding av 3 g benzotriazol, 11,22 g trifosgen, 1 g carbon og vannfri toluen ble kokt under tilbakeløpskjøling over natten og ble filtrert. Fordampning av filtratet ga et oljeaktig fast materiale som ble suspendert
15 i en blanding av hexan og ether (1:1). Filtrering og fordampning av filtratet ga tittelforbindelsen som en olje.

Eksempel 21 (Sluttprodukt)

20 Trans-N-[octahydrospiro(1,3-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin)-8'-yl]-1-benzotriazolcarboxamid

En omrørt blanding av 0,5 g triklormethyl-1-benzotriazolcarboxylat, 0,43 g trans-octahydrospiro[(1,3)-thioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]-8-amin og 30 ml toluen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 timer og ble avkjølt.
25 Ether ble tilsatt og det faste materiale ble filtrert fra. En løsning av det faste materiale i vann ble ekstrahert med ethylacetat og ble deretter gjort basisk med mettet vandig kaliumcarbonat. Blandingen ble ekstrahert med tetrahydrofuran og den konsentrerte organiske fase ble kromatografert over
30 silicagel under anvendelse av en blanding av ethylacetat/methanol (9:1) under dannelse av tittelforbindelsen som et hvitt fast materiale med smeltepunkt 152° C (0,3 g).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen blokkerer M-reseptorene for 5-hydroxytryptamin (5HT) tilhørende sensoriske
35 neuroner som ellers er kjent ved 5HT₃-reseptorer. Aktiviteten av forbindelsene mot 5HT kan fastslås ved bestemmelse av deres pA₂-verdier i isolert kaninhjerte som beskrevet av J.R. Fozard

. et al., Eur. J. Pharmacol. 59, 195-210 (1979). Aktiviteten av disse forbindelser mot 5HT *in vivo* kan fastslås ved måling av effekten av forbindelsen på Von Bezold-Jarisch-refleksjonen fremkalt av 5HT injisert intravenøst i rotten [se Paintal 5 A.S., Physiol. Rev. 53. 159-227 (1973); J. R. Fozard, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 326, 36-44 (1984)].

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for sine 5HT₃-reseptorblokkerende egenskaper ved behandling av de her beskrevne sykdomstilstander innen et doseområde på 10 0,01 til 10 mg pr. kg kroppsvekt, hvor de foretrukne forbindelser er effektive innen doseområdet på 0,01 til 0,1 mg pr. kroppsvekt, parenteralt, eller 0,25 til 1 mg pr. kg kroppsvekt gitt enteralt. De etterfølgende eksempler illustrerer enkelte metoder for testing av tilstander som svarer på behandling 15 med forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved blokkering av 5-HT₃-reseptoren. Andre testmetoder for tilstander som ikke er illustrert, men beskrevet her, er vel kjent innen faget.

Som anvendt i foreliggende beskrivelse angir:

- 20 (a) uttrykket "gastrisk motilitet" graden ved hvilken magen tømmer sitt innhold i duodenum.
- (b) uttrykket "glaucom" angir en gruppe av øyesykdommer karakterisert ved en økning i intraokulært trykk, som kan forårsake patologiske forandringer i øyeskiven og typisk skader synsfeltet.
- 25 (c) uttrykket "intraokulært trykk" angir trykket innen øyekulen.
- (d) uttrykket "angst" angir en tilstand hvor en pasient opplever frykt, engstelse, usikkerhet etc., og kan være ledsaget av fysiske manifestasjoner slik 30 som tachycardia, skjelvinger, svetting etc.
- (e) uttrykket "psykose" angir en tilstand hvori pasienten, f.eks. et menneske, opplever en alvorlig mental forstyrrelse av organisk og/eller emosjonell opprinnelse karakterisert ved forstyrrelse av personlighet 35 heten og tap av kontakt med virkeligheten, ofte med vrangforestillinger, hallusinasjoner eller illusjoner, slik som f.eks. schizofreni eller mani.

- (f) uttrykket "behandling" angir evnen til enten å lindre eller forbedre pasientens sykdom.
- (g) uttrykket pasient angir pattedyr slik som mennsker.

5 Forbindelsene av formel I utviser den farmakologiske virkning ved at de øker motiliteten av den øvre gastrointestinale traktus. Dette betyr at forbindelsene øker graden ved hvilken magen tømmer sitt innhold inn i duodenum.

Således er forbindelsene anvendbare ved behandling
10 av magestase. Magestase angir en tilstand hvori magens evne til å tømme sitt innhold i duodenum er svekket. Dette fremkaller typisk ubehag hos pasienten.

Forbindelsene er også anvendbare ved behandling av gastroøsofageal tilbakestrømning. Gastroøsofageal tilbakestrøm-
15 ning angir en tilstand hvori små mengder av magesaft strømmer tilbake til den nedre del av øsofagus. Den sure magesaft irriterer slimhinnen av øsofagus og forårsaker smerte og ubehag hos pasienten.

Mengden av en forbindelse som er nødvendig for å
20 fremkalle denne magemotilitet-stimulerende effekt beskrevet ovenfor, vil variere med den bestemte forbindelse som anvendes, pasienten, administreringsruten, strengheten av pasientens tilstand, nærværet av andre underliggende sykdomstilstander i pasienten, og annen medikamentering som administreres sam-
25 tidig til pasienten. Generelt vil en pasient svare på et doseområde på fra 0,01 til 10 mg/kg/dag.

En metode for å demonstrere at forbindelsene av formel I øker magemotilitet, er den følgende testprotokoll. Hannmus skal fastes over natten før de anvendes i testen.
30 En gruppe av mus skal administreres saltvann intraperitonealt, og den andre gruppe skal administreres i en forbindelse av formel I i doser på 5 mg/kg intraperitonealt i en saltvannsbærer.

1 time etter administrering av enten legemidlet
35 eller en saltvannskontroll skal musen gis 0,3 ml intragastrisk av en suspensjon inneholdende 10 % w/v carbon, og 5 % w/v tragantgummi ved hjelp av en føringssnål. Femten minutter senere skal dyrene avlives.

Magene skal fjernes kirurgisk og veies. Innholdet skal vaskes fra magen, og magene skal veies på nytt. Gruppene skal deretter sammenlignes under anvendelse av forandringen i vekt av magen etter vasking som en indikator på graden av
5 magetømmning.

Som ovenfor angitt, er forbindelsene også anvendbare som antipsykotiske midler. Mengden av forbindelse som er nødvendig for å fremkalle den antipsykotiske terapeutiske effekt vil variere med den bestemte forbindelse som anvendes, pasien-
10 ten, strengheten av pasientens sykdom, nærvær av andre sykdomstilstander hos pasienten, og administreringsmåte. Generelt vil pasientens psykose svare på forbindelsen i et doseområde på fra 0,01 mg/kg til 10 mg/kg kroppsvekt pr. dose.

Forbindelsene av formel I er ikke dopaminreseptor-
15 antagonist. Derfor vil pasienter som administreres én av disse forbindelser ikke oppleve de utallige bivirkninger som typisk er forbundet med de neuroleptiske midler som for tiden er tilgjengelige, slik som klorpromazin, haloperidol, flufenazin, etc.

20 En måte å demonstrere den antipsykotiske anvendelighet av disse forbindelser på er ved deres evne til å blokkere hyperaktiviteten som vanligvis ledsager intra-accumbens-administreringen av amfetamin i rotter. Følgende testkontroll kan anvendes for å demonstrere denne aktivitet.

25 Denne farmakologiske effekt måles indirekte. Dette utføres ved måling av hvilken effekt forbindelsen har på rottens evne til å unngå et elektrisk sjokk, som den tidligere har lært å unngå. Først skal rotten anbringes i et testkammer som er i stand til å avgi et elektrisk sjokk til rotten i en
30 spesifisert grad, for eksempel ett hvert 20. sekund.

Testkammeret skal også være i stand til å forsinke graden ved hvilken elektriske sjokk administreres hvis rotten utfører riktig avvergeadferd, slik som å bevege seg fra én side av kammeret til den andre. Rotten skal gjentagende eksponeres
35 for dette testkammer på en regulær basis inntil den har lært konsekvent å ta del i den adferd som forsinker responsen. Etter at den har lært denne adferd, er den egnet for ytterligere testing. En bilateral kanyle skal implanteres i

. nucleus accumbens i henhold til følgende prosedyre. Rotten skal bedøves og anbringes i en stereotaktisk anordning. Et lite hull drillles gjennom skallen ved koordinater A 1,5, L 1,4¹ (i forhold til bregma) [¹ Paxino G. and Watson L.,
5 "The Rat Brain in Stereotactic Coordinates", 2. utg., m Academic Press, 1986], bilateralt og et ytterligere hull drillles nær ved for en liten maskinskrue. En kanyle nr. 20 anbringes stereotaktisk for å avsluttes 1 mm over nucleus (V 6,0, hjerneoverflate)¹. "Dental acrylic" kan anvendes for
10 å feste kanylen til forankringsskruen, og en stylus nr. 25 kan anvendes som en plugg for hver kanyle.

Minst syv dager etter kirurgi skal rotten eksponeres for det elektriske stimuli i testkammeret for å fastslå at den fremdeles kan delta i adferden som forsinker hastigheten ved hvilken
15 sjokk administreres. Rotter som utviser denne avvergerespons er egnet for anvendelse i de sammenlignende tester.

Rotten skal administreres intra-accumbens amfetamin (10 µg/side), underkastes elektriske sjokk i testkammeret, og dens avvergegrad skal nedtegnes.

20 Deretter kan rotten administreres testforbindelsen (0,25 ng/side) via intra-accumbens-kanylen; 30 minutter etter administrering av testforbindelsen skal rotten administreres intra-accumbens amfetamin (10 µg/side), skal underkastes elektrisk sjokk i testkammeret og dens avvergegrad
25 skal nedtegnes.

Rotter administrert amfetamin alene vil utvise en øket avvergegrad. Rotter administrert både amfetamin og en forbindelse av formel (I) vil ikke utvise denne økede avvergegrad.

30 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen utviser den farmakologiske aktivitet slik at de nedsetter intraokulært trykk. Således er disse forbindelser egnet ved behandling av glaucom.

Forbindelsene kan administreres via oftalmiske
35 doseringsformer slik som for eksempel oftalmiske dråper, oftalmiske salver og oftalmiske skiver. De oftalmiske dråper ifølge oppfinnelsen skal inneholde fra 0,1 - 10 % w/w av én av forbindelsene av formel (I). Typisk vil den bli oppløst

i en bufret, isotonisk løsning inneholdende antimikrobielle konserveringsmidler. De oftalmiske salver vil også generelt inneholde fra 0,1 - 10 % w/w av én av forbindelsene av formel (I), blandet med en egnet base, slik som hvitt petrolatum og mineralolje, sammen med antimikrobielle konserveringsmidler. De oftalmiske skiver vil typisk bli konstruert til å inneholde en kjerne av aktiv bestanddel omgitt av en polymer matriks, slik som for eksempel en hydrofob ethylen/vinylacetat-kopolymer.

10 Spesifikke metoder for sammensetning av disse doseringsformer, så vel som egnede oftalmiske farmasøytiske bærere, er kjent innen faget. Se Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. utg., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1980).

15 Typisk vil de oftalmiske dråper eller oftalmiske salver bli administrert fra 1 til 4 ganger daglig. De oftalmiske skiver vil bli administrert ukentlig.

Om ønsket kan forbindelsens av formel (I) administreres systematisk for å nedsette intraokulært trykk.

20 Mengden av forbindelse som er nødvendig for å fremkalle denne okulære hypotensive effekt som resultat av systemisk administrering, vil variere med den bestemte forbindelse som anvendes, pasienten, administreringsrute, strengheten av pasientens glaucom, nærværet av andre underliggende sykdomstilstander i pasienten, og annen medikamentering som administreres samtidig til pasienten. Generelt vil en pasients glaucom svare på et doseringsområde på fra 0,01 til 10 mg/kg/dag hvis den administreres systematisk.

30 Forbindelsene av formel (I) er anvendbare ved behandling av angst, dvs. lindring eller bedring av engstelse, frykt eller usikkerhet etc., som pasienter som lider av angst vanligvis opplever, så vel som lindring eller forbedring av fysiologiske forandringer assosiert med angst, slik som tachycardia, skjelvninger, svetting etc.

35 Forbindelsene av formel (I) utviser en signifikant fordel overfor anxiolytiske midler som for tiden er tilgjengelige for legen, slik som klordiazepoxyd, diazepam og andre benzodiazepiner. Benzodiazepinene forårsaker vanligvis

sedasjon og svekkelse av motorisk evne ved de doseringsnivåer som vanligvis anvendes ved behandling av angst.

Forbindelsene av formel (I) lider ikke av denne ulempe. De utviser et vidt område ved hvilke de utviser
5 anxiolytisk aktivitet, uten å forårsake hverken sedasjon eller svekkelse av motorisk evne.

Mengden av forbindelse som er nødvendig for å fremkalle den ovenfor beskrevne anxiolytiske effekt, vil variere med den bestemte forbindelse som anvendes, pasienten, administreringsruten, strengheten av pasientens angst, nærværet
10 av andre underliggende sykdomstilstander i pasienten, og annen medikamentering som administreres samtidig til pasienten. Generelt vil en pasients angst svare på et doseområde på fra 0,01 til 10 mg/kg/dag.

De nye forbindelser av formel (I) er videre anvendbare ved behandling av smerte, spesielt migrene, vaskulær og klump-hodepine og trigeminal neuralgi. De er også anvendbare ved behandling av kvalme, brekninger som oppstår etter
15 behandling med kjemoterapeutiske midler, i særdeleshet ved kjemoterapeutisk behandling av cancer. Forbindelsene av formel (I) er også anvendbare til å bekjempe legemiddel-
20 misbruk.

Tidligere har akutte angrep av migrene blitt behandlet med en perifer vasokonstriktor, slik som ergotamin, som
25 kan ko-administreres med caffein, og dihydroergotamin; et antipyretisk analgesisk middel slik som acetylsalicylsyre eller p-acetylaminofenol; og/eller et antiemetisk middel slik som cyclizin, og thiethylperazin. Det er også blitt rapportert [J. B. Hughes, Med. J. Aust. 2, nr. 17, 580 (1977)]
30 at en umiddelbar lindring av et akutt migreneangrep kan oppnås ved langsom intravenøs injeksjon av metoclopramid (10 mg).

Det er antatt at 5-hydroxytryptamin (5-HT) er den naturlig forekommende substans som mest sannsynlig spiller en rolle i pathofysiologien av migrene. Økede mengder av
35 5-HT og dets metabolitt 5-hydroxyindoleddiksyre utskilles i urinen under de fleste angrep. Enn videre faller plasma- og blodplate-5-HT-konsentrasjonen hurtig ved starten av et angrep og forblir lave mens hodepinen vedvarer. Enn videre er

- angrep av migrene klart blitt assosiert med perioder av thrombocytopeni i visse pasienter. Det er blitt foreslått at forbindelser som blokkerer aktiviteten av 5-HT ville være anvendbare ved symptomatisk behandling av migrene (J. R. Fozard, International Headache Congress 1980, beskrevet i Advances in Neurology, Vol. 33., Raven Press, New York, 1982).

De kjente migrene-profylaktiske legemidler methysergid, propranolol, amitriptylin og klorpromazin har vidt forskjellige farmakologiske aktiviteter, men alle er 5-HT D-reseptorantagonister ved de doser som anvendes klinisk for profylakse av migrene. Metoclopramid er en 5-HT₃-reseptorantagonist, og det er blitt foreslått (J. R. Fozard supra) at en blokade av 5-HT₃-reseptoren tilstedeværende på tilhørende sensoriske neuroner, gir symptomatisk lindring ved et akutt migreneangrep.

Styrken som 5-HT-reseptorantagonister av (-) kokain og enkelte beslektede forbindelser, innbefattende pseudotropylbenzoat (dvs. benzoylpseudotropin) og 3,5-diklorbenzoyltropin er blitt rapportert (J. R. Fozard et al., Eur. J. Pharmacol., 59, (1979) 195-210; J. R. Fozard, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 326, (1984), 36-44). pA₂-verdiene rapportert for metoclopramid, pseudotropylbenzoat, nor (-) kokain og benzoyltropin er 7,2, 7,0, 7,7 og 7,2 mens pA₂-verdien bestemt for 3,5-diklorbenzoyltropin ved den samme prosedyre er 9,3 (J. R. Fozard et al., Eur. J. Pharmacol., 49 (1978) 109-112; J. R. Fozard, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 326, (1984), 36-44. I en klinisk dobbelblindutprøving viste 3,5-diklorbenzoyltropin å gi en effektiv behandling av akutt migreaneanfall (C. Loisy et al., Cephalalgia, 5, (1985) 79-82. En ytterligere serie av tropinestere, med pA₂-verdier for blokade av 5-HT M-reseptorene på mellom 7,7 og 13,6, er blitt beskrevet av Richardson et al., Nature, 316, (1985) 26-131.

I tillegg er forbindelser som blokkerer 5-HT₃-reseptorer, innbefattende metoclopramid, 3,5-diklorbenzoyltropin og (3 α -tropanyl)-LH-indol-3-carboxylsyreester, meget effektive til å forhindre den kvalme og de brekninger som fremkalles av cancer-kjemoterapeutiske midler i en dyreforsøksmodell [W. D. Miner et al., Brit. J. Pharmacol., 88,

(1986) 374P; W. D. Miner and G. J. Sanger, Brit. J. Pharmacol., 88, (1986) 497-499; B. Costall et al., Neuropharmacology, 25, (1986) 959-961]. Det er antatt at cytotoxisk legemiddel-fremkalte brekninger innbefatter en 5-HT-reseptormekanisme
5 [W. D. Miner and G. J. Sanger, Brit. J. Pharmacol., 88 (1986) 497-499]. Følgelig er forbindelsene av formel (I) anvendbare ved behandling av cytotoxiske legemiddel-fremkalte brekninger når de administreres i mengder tilstrekkelig til effektivt å blokkere nevnte 5-HT₃-reseptorer.

10 Det doseområde ved hvilket forbindelsene av formel (I) utviser sine anti-migrene og anti-emetiske effekter vil variere avhengig av den bestemte forbindelse som anvendes, pasienten, administreringsrute, strengheten av pasientens tilstand, nærværet av andre underliggende sykdomstilstander
15 i pasienten, og annen medikamentering som administreres samtidig til pasienten. Generelt vil en pasients tilstand svare på et doseområde på fra 0,01 til 10 mg/kg/dag.

Forbindelsene av formel (I) utviser den farmakologiske virkning når det gjelder å behandle søvn-apne. Søvn-
20 apne angir en tilstand med forbigående angrep med hensyn til svikt av den automatiske respirasjonskontroll, resulterende i alveolar hypoventilasjon, som blir mere uttalt under søvn.

En metode for å demonstrere at forbindelsene av formel (I) behandler søvn-apne er å fremkalle apne i Wistar-
25 rotter ved i.v. bolusinjeksjon av 5-HT eller 5-HT-agonister, og deretter administrere en i.v.-injeksjon av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Respiratoriske parametre og frenisk nerveaktivitet kan overvåkes. En slik prosedyre er beskrevet i Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
30 260(2); 917-924 (1991).

Det doseområde ved hvilket forbindelsene av formel (I) utviser sin effekt ved behandling av søvn-apne vil variere avhengig av den bestemte forbindelse som anvendes, pasienten, administreringsrute, strengheten av pasientens
35 tilstand, nærvær av andre underliggende sykdomstilstander i pasienten, og annen medikamentering som administreres samtidig til pasienten. Generelt vil en pasients tilstand svare på et doseområde på fra 0,01 til 10 mg/kg/dag.

Forbindelsene av formel (I) utviser farmakologisk aktivitet når det gjelder å behandle det irritable tarmsyndrom. Irritabelt tarmsyndrom er antatt å være konsekvensen av forandret tykktarmmotilitet. Pasientene klager over forstoppelse eller diaré og smerte. Det er antatt at 5-HT₃-antagonister kan anvendes for å behandle irritable tarmsyndrom [Gut 31: A1174 (1990); Gastroenterology 98: A394 (1990); Gastroenterology 100: A468 (1991); Gut 32: A1228 (1991)].

Det doseområde ved hvilket forbindelsene av formel (I) utviser deres evne til å behandle irritable tarmsyndrom kan variere med den forbindelse som anvendes, pasientens tilstand, administreringsrute etc. Generelt vil en pasients tilstand svare på et doseområde på fra 0,01 til 10 mg/kg/dag.

Forbindelsene av formel (I) kan administreres på forskjellige måter for å oppnå den ønskede effekt. Forbindelsene administreres typisk enten oralt eller parenteralt (subcutant, intravenøst, intramuskulært). De kan også administreres som stikkpiller. Som ovenfor angitt kan oftalmiske preparater også anvendes når glaucom skal behandles.

For oral administrering kan forbindelsene formuleres i faste eller væskeformige preparater slik som kapsler, piller, tabletter, pastiller, smelter, pulvere, suspensjoner eller emulsjoner. Faste enhetsdoseringsformer kan være kapsler av vanlig gelatintype inneholdende for eksempel overflateaktive midler, smøremidler og inerte fyllstoffer slik som laktose, sukrose og maisstivelse, eller de kan være preparater med forlenget frigivelse. I en annen utførelsesform kan forbindelsene av formel (I) tabletteres med konvensjonelle tablettbaser slik som laktose, sukrose og maisstivelse i kombinasjon med bindemidler slik som acacia, maisstivelse eller gelatin, oppbrytende midler slik som potetstivelse eller alginsyre, og et smøremiddel slik som stearinsyre eller magnesiumstearat. Væskeformige preparater fremstilles ved oppløsning av den aktive bestanddel i et vandig eller ikke-vandig farmasøytisk akseptabelt løsningsmiddel som også kan inneholde suspensjonsmidler, søtningsmidler, smaksgivende midler og konserveringsmidler, hvilket er kjent innen faget.

For parenteral administrering kan forbindelsene oppløses i en fysiologisk akseptabel farmasøytisk bærer og administreres enten som en løsning eller en suspensjon. Eksempler på egnede farmasøytiske bærere er vann, saltvann, dekstrose-
5 løsninger, fruktoseløsninger, ethanol, eller oljer av animalsk, vegetabilsk eller syntetisk opprinnelse. Den farmasøytiske bærer kan også inneholde konserveringsmidler, buffere etc., hvilket er kjent innen faget.

Foreliggende forbindelser kan administreres på forskjellige måter for å oppnå den ønskede effekt. Forbindelsene kan administreres alene eller i form av farmasøytiske preparater til den pasient som skal behandles, enten oralt eller parenteralt, for eksempel subkutant eller intravenøst. De kan også administreres ved inhalering eller med stikkpiller.
15 Mengden av administrert forbindelse vil variere og kan være en hvilken som helst effektiv migrene-lindrende mengde eller mengde som er effektiv til å behandle cytotoxisk legemiddelbrekning. Avhengig av pasienten og administreringsmåte kan mengden av administrert forbindelse variere over et vidt område på fra 0,01 mg/kg til 10 mg/kg, vanligvis 0,03 til 3,0
20 mg/kg kroppsvekt pr. dose. Enhetsdoser av disse forbindelser kan for eksempel inneholde fra 0,5 til 100 mg, vanligvis 1 til 50 mg og fortrinnsvis 3 til 30 mg, av forbindelsen, og kan administreres for eksempel fra én til fire ganger daglig.

Uttrykket "enhetsdoseringsform" anvendes her for å angi en enkel eller multippel doseringsform inneholdende en mengde av den aktive bestanddel i blanding med eller på annen måte i assosiasjon med fortynningsmidlet eller bæreren, hvilken mengde er slik at én eller flere på forhånd bestemte enheter
30 normalt er nødvendig for en enkel terapeutisk administrering. Når det gjelder multiple doseringsformer slik som væsker eller oppdelte tabletter, vil angitte, på forhånd bestemte enheter være en fraksjon, slik som en 5 ml (teskje) mengde av en væske eller halvparten eller en fjerdedel av en gradert
35 tablett, av den multiple doseform.

Spesifikke formuleringer ifølge oppfinnelsen fremstilles på kjent måte innen det farmasøytiske fag, og omfatter vanligvis én eller flere aktive forbindelser ifølge oppfinnel-

sen i blanding eller på annen måte i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer. Den aktive bestanddel vil vanligvis bli blandet med en bærer, eller bli fortynnet med et fortynningsmiddel, eller innelukket eller innkapslet i en kapsel, pose, papir eller annen beholder. En bærer eller et fortynningsmiddel kan være fast, halvfast eller et væskeformig materiale som tjener som en bærer, eksipiens eller medium for den aktive bestanddel. Egnede bærere eller fortynningsmidler er velkjent. Se Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, for en beskrivelse av fremstillingen av slike formuleringer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også administreres topisk. Dette kan utføres ved enkel fremstilling av en løsning av den forbindelse som skal administreres, fortrinnsvis ved anvendelse av et løsningsmiddel som er kjent for å aktivere transdermal absorpsjon, slik som ethanol eller dimethylsulfoxyd (DMSO) med eller uten andre eksipienser. Fortrinnsvis vil topisk administrering bli utført under anvendelse av et plaster, enten av reservoar- og porøs membrantype, eller av en fast matriksvariant.

Enkelte egnede transdermale anordninger er beskrevet i US-patentskrifter 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 og 4 031 894. Disse anordninger inneholder generelt et bakstykke som avgrenser en av dets overflater, et aktivt middel-permeabelt klebelag som avgrenser den andre overflate, og minst ett reservoar inneholdende det aktive middel anbragt mellom overflatene. Alternativt kan det aktive middel være inneholdt i et flertall av mikrokapsler fordelt gjennom det permeable adhesive lag. I hvert tilfelle avgis det aktive middel kontinuerlig fra reservoaret eller mikrokapslene gjennom en membran inne i klebemidlet som er permeabelt overfor det aktive middel, som er i kontakt med huden eller slimhinnen hos mottageren. Hvis det aktive middel absorberes gjennom huden, administreres en kontrollert og på forhånd bestemt strømning av det aktive middel til pasienten. Når det gjelder mikrokapsler kan det innkapslede middel også fungere som membran.

I en annen anordning for transdermal administrering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er den farmasøytisk

aktive forbindelse inneholdt i en matriks fra hvilken den avgis i den ønskede, gradvise konstante og kontrollerte grad. Matriksen er permeabel overfor frigivelse av forbindelsen gjennom diffusjon eller mikroporøs strømming. Frigivelsen er hastighetsregulerende. Et slikt system, som ikke krever noen membran, er beskrevet i US-patentskrift 3 921 636. Minst to typer av frigivelse er mulig i disse systemer. Frigivelse ved diffusjon finner sted når matriksen er ikke-porøs. Den farmasøytisk effektive forbindelse oppløses i og diffunderer gjennom matriksen i seg selv. Frigivelse ved mikroporøs strømming finner sted når den farmasøytisk effektive forbindelse transporteres gjennom en væskefase i porene av matriksen.

Forbindelsene har således i kraft av sin virkning når det gjelder blokkering av 5HT₃-reseptorer sluttelig anvendelse ved behandling av kjemoterapeutisk fremkalt kvalme og brekninger, som anti-angstmidler, ved behandling av smerte assosiert med migrene, vaskulær og klumphodepine og trigeminal neuralgi, ved behandling av arrhythmia, ved behandling av kognitive sykdommer, psykoser, f.eks. schizofreni, og for å bekjempe legemiddelmisbruk, glaucom, ved stimulering av magemotilitet, for å behandle søvn-apne og for å behandle irritabelt tarmsyndrom.

Som det generelt er tilfelle for store klasser av kjemiske forbindelser som er funnet å være anvendbare som kjemoterapeutiske midler, er visse underklasser og visse spesifikke forbindelser foretrukne overfor andre. I foreliggende oppfinnelse er de forbindelser hvori A betegner =H₂, =O eller (H) (OH) foretrukne, de hvori n er 2 eller 3 er foretrukne, de hvori X og Y begge er oxygen eller begge er svovel er foretrukne, de hvori R₁ er H, metyl eller etyl er foretrukne, de hvori R₂ er H, klor, brom, metyl, etyl, methoxy, OH er foretrukne, og de hvori Q er et medlem av underformel (a), (b) og (c) er foretrukne. Spesifikt foretrukne forbindelser er:

35

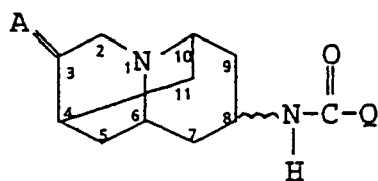
trans-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-N-[octahydrospiro[(1,3-dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]8'-yl]-1H-indol-

- 1-carboxamid;
- trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-[octahydrospiro[1,3-
5 dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]8'-yl]-7-benzo-
furancarboxamid;
- trans-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-
methano-2H-kinolizin-8-yl)-1H-indol-1-carboxamid;
- trans-1-methyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-methano-2H-kinolizin-
10 8-yl)-1H-indazol-3-carboxamid;
- trans-N-(octahydro-3-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)-
1H-indol-3-carboxamid;
- cis-1-methyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-methano-2H-kinolizin-
8-yl)-1H-indazol-3-carboxamid;
- 15 trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-(octahydro-3-oxo-
2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)-7-benzofuran-carboxamid;
- trans-5-klor-2,3-dihydro-N-[octahydro-3-hydroxy-2,6-methano-
2H-kinolizin-8-yl]-7-benzofurancarboxamid;
- cis-1-methyl-N-(octahydro-3-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-
20 8-yl)-1H-indazol-3-carboxamid; og
- (-) og (+)-trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-(octa-
hydro-3-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)-7-benzofuran-
carboxamid;
- (+)-trans-1-methyl-N-(octahydro-3-hydroxy-2,6-methano-2H-
25 kinolizin-8-yl)-1H-indazol-3-carboxamid.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelser,

5 k a r a k t e r i s e r t ved at de har formelen



(I)

deres hydrater, tautomerer, stereo- og geometriske isomerer,
og farmasøytisk akseptable syreaddisjons- og kvarternære
15 ammoniumsalter derav, hvori

A er $=H_2$, $=O$, $=H(OH)$

eller $\begin{array}{c} \diagup X \diagdown \\ \diagdown Y \diagup \end{array} (CH_2)_n$

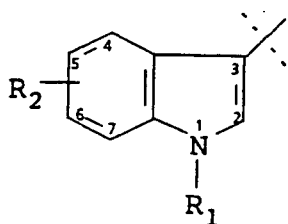
hvor n er 2 eller 3,

20 X og Y er O eller S,

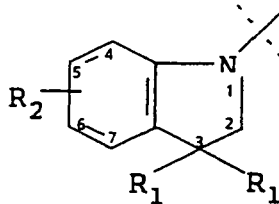
hver R_1 er uavhengig H eller C_1-C_4 -alkyl,

R_2 er H, halogen eller C_1-C_4 -alkyl,

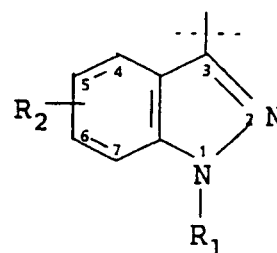
Q er en heterocyklisk eller carbocyklisk gruppe av
formlene



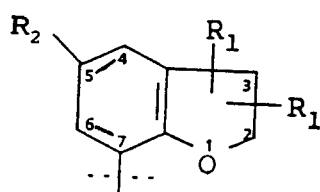
(a)



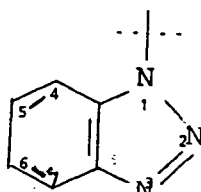
(b)



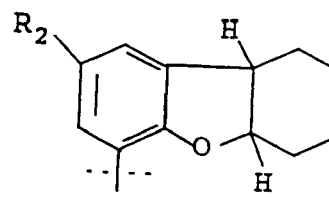
(c)



(e)

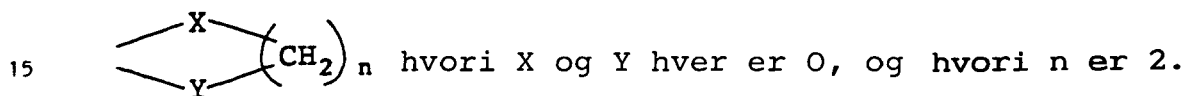


(g)



(l)

2. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at Q er gruppe (c).
3. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at Q er gruppe (e).
- 5 4. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at gruppen Q er valgt fra
gruppen bestående av (a) og (1).
5. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at gruppe (e) har begge R₁-
10 substituenten ved 3-stilling.
6. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at A er valgt fra gruppen
bestående av =O, =(H) (OH) eller



7. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at den er valgt fra gruppen
bestående av:

20

trans-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-N-[octahydrospiro[1,3-
dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]8'-yl]-1H-indol-
1-carboxamid;

25

trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-[octahydrospiro[1,3-
dioxolan-2,3'-(2,6)-methano-2'H-kinolizin]8'-yl]-7-benzo-
furancarboxamid;

- 30 trans-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-
methano-2H-kinolizin-8-yl)-1H-indol-1-carboxamid;

trans-1-methyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-methano-2H-kinolizin-
8-yl)-1H-indazol-3-carboxamid;

- trans-N-(octahydro-3-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)-
35 1H-indol-3-carboxamid;

cis-1-methyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-methano-2H-kinolizin-
8-yl)-1H-indazol-3-carboxamid;

trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-(octahydro-3-oxo-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)-7-benzofuran-carboxamid;

trans-5-klor-2,3-dihydro-N-[octahydro-3-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl]-7-benzofurancarboxamid;

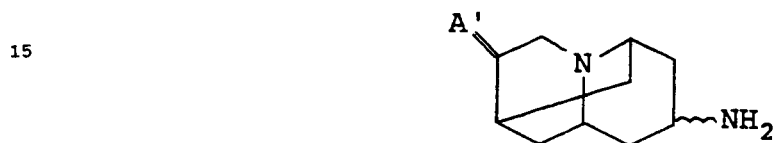
5 cis-1-methyl-N-(octahydro-3-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)-1H-indazol-3-carboxamid; og

(-) og (+)-trans-5-klor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-(octahydro-3-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)-7-benzofuran-carboxamid;

10 (+)-trans-1-methyl-N-(octahydro-3-hydroxy-2,6-methano-2H-kinolizin-8-yl)-1H-indazol-3-carboxamid.

8. Forbindelse,

k a r a k t e r i s e r t ved at den har formelen



20 hvori A' er =H₂ eller -X-(CH₂)₂-Y eller -X-(CH₂)₃-Y, og hvor hver av X og Y er O eller S.

9. Farmasøytisk preparat,

k a r a k t e r i s e r t ved at det som aktiv bestanddel inneholder en forbindelse ifølge krav 1 og en farmasøytisk
25 akseptabel bærer.