

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 813844 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **813844**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.12.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.12.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.06.1983**

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

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Synthelabo**, 58, Rue de la Glaciere, Paris Cedex, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •Diatta, Luc**, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

**2 •Warolin, Christian**, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

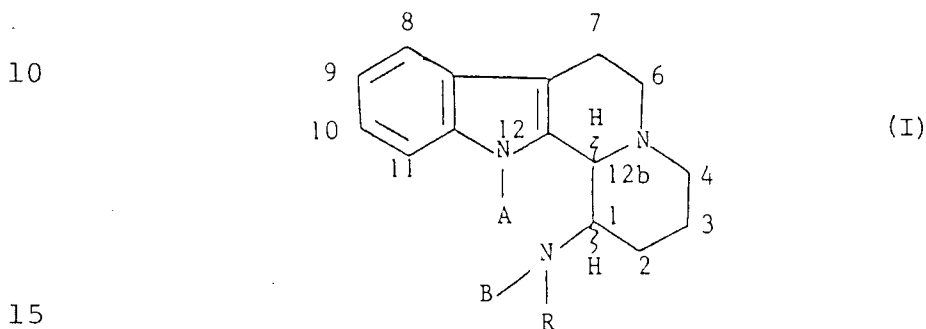
**Uusia terapeutisesti käyttökelpoisia indolokinolitsiinejä ja menetelmä niiden valmistamiseksi.**

**Nya terapeutiskt användbara indolokinoliziner och ett förfarande för deras framställning.**

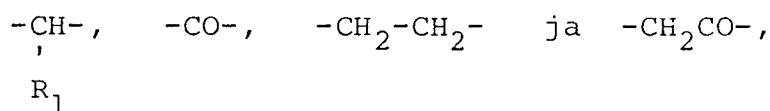
Uusia terapeuttisesti käyttökelpoisia indolokinolitsiinejä ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee indolokinolitsiini johdannaisia, niiden valmistusmenetelmää ja soveltamista terapiaan, etenkin verisuonitautien alalla.

Tämä keksintö käsittelee kaavan:



mukaisia yhdisteitä, joissa R on vetyatomi, alkyyli-ryhmä asemassa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoksi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)karbonyyli tai aryylikarbonyyli-ryhmä, etenkin bentsoyyliryhmä, A on vetyatomi, B on vetyatomi tai alkyyli-ryhmä asemassa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tai A ja B muodostavat yhdessä kaavan:



mukaisen ryhmän, R<sub>1</sub> on vetyatomi tai alkoksi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)karbonyyli-ryhmä, sekä niiden suoloja, jotka saadaan lisättäessä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoja.

Suolat voidaan muodostaa esimerkiksi lisäämällä kloorivetyhappoa, rikkihappoa, typpihappoa, fosforihappoa, metaanisulfonihappoa, maleiinihappoa, muurahaishappoa, fu-  
maarihappoa, etikkahappoa, meripihkahappoa, maitohappoa, sitruunahappoa, viinihappoa, glutamiinihappoa, malonihap-  
poa, ja sellaisia metallien happamia suoloja kuten dinat-  
riumortofosfaatti ja monokaliumsulfaatti.

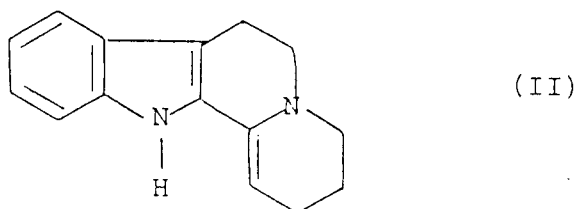
Hiiliatomeihin 1 ja 12b sitoutuneet vetyatomit voivat olla joko cis-, tai transmuodossa ja samassa yhdisteessä kummassakin näistä kahdesta rakenteesta on kaksi optista vastakohtaa.

5 Tähän keksintöön kuuluvat yhtä hyvin raseemiset seokset kuin optiset isomeeritkin.

Parhaita yhdisteitä ovat ne, joilla on rakenne trans.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada seuraavalla tavalla:

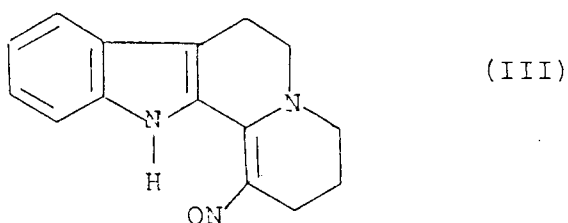
10 a) suoritetaan kaavan



15

heksahydro-2,3,4,6,7,12-indolo/2,3-a/kinolitsiinin nitraus, jolloin saadaan kaavan

20

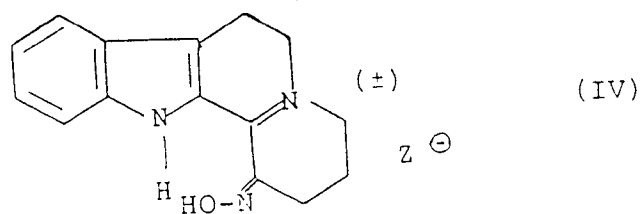


25

mukainen nitrosojohdannainen

b) käsitellään tätä nitrosoyhdistettä vahvalla hapolla, jolloin saadaan kaavan

30



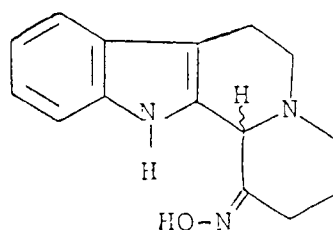
35

mukainen tyydyttymätön hydroksi-iminojohdannainen, jossa  $Z^{\ominus}$  on vahvan hapon tähde,

c) pelkistetään tämä tyydyttymätön hydroksi-iminojohdannainen

5 - joko natriumboorihydridillä alkoholisessa liuoksessa, jolloin näin saatu yhdiste

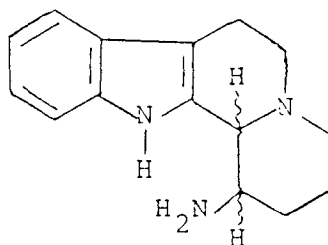
10



(V)

pelkistetään vielä litium- ja alumiinihydridillä tai  
15 bis (2-metoksietoksi)alumiinihydridillä eetteriliuoksessa, jolloin saadaan kaavan Ia

20



(Ia)

25 mukainen yhdiste, trans-muodossa

- tai katalyyttisellä hydruuksella, jolloin saadaan cis-rakenteinen kaavan Ia mukainen yhdiste, ja

d) muutetaan yhdiste Ia muiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi klassisilla reaktioilla, etenkin asylointi-  
30 reaktioilla, asyloinnilla ja pelkistyksellä ja/tai alkyloinnilla.

Alkylointireaktioissa voidaan viitata Brian C. Challisin ja A.R. Butlerin artikkeliin "The chemistry of the amino group" (Toim. Saul Patai - Interscience Publishers  
35 1968).

Tiettyjä kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan saada joko klassisilla alkylointireaktioilla tai alkylointireaktiolla, jota seuraa pelkistysreaktio.

Näin yhdisteiden Ia monoalkylointi voidaan saada aikaan joko konversiolla amidiksi tai karbamaatiksi, jonka jälkeen seuraa pelkistys (katso esimerkiksi J. Org. Chem. 1965, 30, 2483), tai klassisen järjestyksen mukaan ensin suojataan ryhmä, alkyloidaan ja poistetaan suojaava ryhmä (katso esimerkiksi J. Chem. Soc. sarja C 1969, 2223 tai J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 4778).

Näin saadun sekundäärisen amiinin alkylointi voidaan tehdä joko suoralla alkyloinnilla tai muuttamalla amidiksi tai karbamaatiksi, jonka jälkeen seuraa pelkistys.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa ryhmät A ja B ovat toisiinsa sitoutuneet, voidaan saada aikaan käyttämällä lähtöaineina yhdisteitä Ia ja muodostamalla rengasrakenne yleisillä asylointi-, asylointi/pelkistys- ja alkylointireaktioilla.

Näin kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A ja B muodostavat sillan  $-\text{CH}-$ , voidaan saada antamalla yhdisteiden

Ia reagoida sopivan substituoidun aldehydin kanssa neutraalissa tai happamassa ympäristössä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A ja B muodostavat sillan  $-\text{C}-$ , voidaan saada muuttamalla yhdisteet Ia karbamaateiksi myöhemmällä rengasrakenteen muodostamisella.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa ryhmät A ja B muodostavat sillan  $-\text{CH}_2-\text{CO}-$  voidaan saada antamalla yhdisteiden Ia reagoida  $\alpha$ -halogenoitujen happojen halogenidien kanssa, etenkin faasinsiirtokatalyysillä.

Mitä kaavan I mukaisiin yhdisteisiin tulee, joissa A ja B muodostavat sillan  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , ne voidaan saada antamalla yhdisteiden Ia reagoida bifunktionaalisten reagens-

sien kuten  $\alpha$ -diesterien tai  $\alpha$ -dikarbonyloitujen yhdisteiden kanssa.

Niitä voidaan myös saada pelkistämällä vastaavia karbonyloituja johdannaisia.

- 5 Seuraavissa esimerkeissä esimerkit 1-3 kuvaavat väli-  
tuotteiden valmistusta ja esimerkit 4-25 kuvaavat kaavan I  
mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 1

- 10 Nitroso-1-heksahydro-2,3,4,6,7,12-indolo-/2,3-a/-  
kinolitsiini  
(Kaava III)

- 15 Huoneenlämmössä lisätään 150 ml isoamyylinitriittiä  
220 g:aan heksahydro-2,3,4,6,7,12-indolo-/2,3-a/-kinolit-  
siinisuspensiota, joka on valmistettu R. N. Schutet, T.J.  
Leipzigin valmistusmenetelmän mukaan (J. Het. Chem. L966,  
3, 101), 1,2 l metanolia. 16 tunnin kuluttua muodostuneet  
tummat kiteet erotetaan suodattamalla, huuhdellaan ja kui-  
vataan. Saadaan 210 g tuotetta (saanto 83 %).

- 20 Tuote kiteytyy 1/2 molekyylin kanssa metanolia.  
Sp. 195°C.

Esimerkki 2

- Hydroksi-imino-1-heptahydro-1,2,3,4,6,7,12-indolo-  
/2,3-a/-kinolitsiinikloridi  
(Kaava IV)

- 25 210 g:aan nitroso-1-heksahydro-2,3,4,7,12-indolo-  
/2,3-a/-kinolitsiiniä (esim. 1) 1,5 l metanolia, jota pi-  
detään kiehumislämpötilassa, lisätään hitaasti 120 ml vä-  
kevää kloorivetyhappoa. Seoksen annetaan seistä 16 tun-  
tia jäähauteessa. Suodattamalla saadaan 120 g oranssinvä-  
risiä kiteitä (saanto 79 %).

- 30 Tuote kiteytyy 2/3 molekyylin kanssa vettä.  
Sp. 215°C.

Esimerkki 3

- 35 (+)-hydroksi-imino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-  
indolo-/2,3-a/-kinolitsiini  
(Kaava IV)

200 ml:aan metanolia, johon on liuotettu 8,7 g hydroksi-imino-1-heptahydro-1,2,3,4,6,7,12-indolo-/2,3-a/-kinolitsiinia (esim. 2) lisätään huoneenlämmössä ja pieninä määrinä ja sekoittaen natriumboorihydridiä, kunnes  
 5 oranssinvärinen liuos tulee täysin värittömäksi. Seos kaadetaan sitten veteen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaaninen faasi pestään vedellä, poistetaan vesi vedettömällä natriumsulfaattilla ja haihdutetaan kuiviin. Sadaan 7,5 g oksiimia. (Saanto 98 %).

10        Hemifumaraatin valmistus

Oksiimi (0,02 moolia) liuotetaan metanoliin ja lisätään fumaarihappoa (0,01 moolia) metanoliliuokseen. Liuos konsentroidaan ja annetaan kiteytyä.

Sp. 192°C.

15        Esimerkki 4

(+)-amino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indoli-/2,3-a/-kinolitsiini

Suspendoidaan huoneenlämmössä 14 g litium- ja alumiinihydridiä 500 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään  
 20 sitten tipoittain tunnin aikana liuos, jossa on 50 g (+)-hydroksi-imino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini (esim. 3) 500 ml:ssa tetrahydrofuraania. Voimakkaasti sekoittaen ylimäärä hydridiä hävitetään lisäämällä hitaasti kyllästettyä natriumsulfaattiliuosta. Pi-  
 25 detään liuosta pystyjäähdyttimen alla 1/4 tuntia. Muodostunut sakka suodatetaan, pestään sitten metyleenikloridilla. Suodos kaadetaan veteen ja uutetaan useaan kertaan metyleenikloridilla. Orgaanisen faasin kuivauksen ja haihduttamisen jälkeen saadaan jäännös (43 g).

30        Tämä metyleenikloridiin liuotettu jäännös kromatografoidaan silikageelipylväässä. Eluoidaan metyleenikloridiliuoksilla, jotka sisältävät kasvavia määriä metanolia (0,5 %). Tällä fraktioinnilla saadaan 15 g puhdasta amiinia (21 %).

35        Difumaraatin valmistus

Liuotetaan amiini (0,01 moolia) metanoliin ja lisä-

tään fumaarihappoa (0,02 moolia) metanoliliuokseen. Liuos konsentroidaan ja sen annetaan kiteytyä.

Sp. 178°C.

Esimerkki 5

5 (+)-bentsamido-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-2,3-a/-kinolitsiini

2 g (+)-amino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-2,3-a/-kinolitsiiniä (esim. 4) liuotetaan 100 ml:aan metyleenikloridia, jossa on 1,15 ml trietyyliamiinia. Sit-  
10 ten lisätään 0,95 ml bentsoyylidikloridia ja niiden annetaan vaikuttaa 5 minuuttia. Liuotin haihdutetaan ja saatu jäännös metyleenikloridiin liuotettuna kromatografoidaan silikageelillä. Eluutio tehdään esimerkin 4 mukaisesti. Saadaan 2,4 g bentsamidia. (Saanto 84 %).

15 Fumaraatin valmistus

Amidi liuotetaan metanoliin (0,01 moolia) ja lisätään fumaarihappoa (0,01 moolia) metanoliliuokseen.

Liuos konsentroidaan ja sen annetaan kiteytyä.

Sp. 245°C.

20 Esimerkki 6

(+)-iminometano-1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-2,3-a/-kinolitsiini

2,5 g:aan (+)-amino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-2,3-a/-kinolitsiinia (esim. 4), joka on liuotettu  
25 40 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään 1 ml väkevää etikkahappoa ja 1 ml 30 %:sta formaldehydiä vedessä. Liuos pidetään pystyjäähdyttäjän alla tunnin ajan. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadetaan emäksiseen veteen ja uute-  
taan metyleenikloridilla. Orgaanisen faasin tavallisen käsittelyn jälkeen saadaan 2,5 g jäännöstä, joka kromatografoidaan silikageelillä esimerkin 4 mukaisesti, tällöin  
30 saadaan 2 g puhdasta tuotetta (76 %).

Dikloorihydraatin valmistus

35 Amiini liuotetaan metanoliin (0,01 moolia) ja lisätään kloorivetyhappoa (0,02 moolia) metanoliliuokseen. Konsentroidaan ja dikloorihydraatti kiteytyy yhden vesimolekyylin kanssa. Sp. 250°C (hajoamislämpötila).



Esimerkki 7

(+)-etoksikarbonyyli-14-iminometano-/1,12/-okta-  
hydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

Huoneenlämmössä lisätään sekoittaen 3 ml etyyliklo-  
 5 roformiaattia liuokseen, jossa on 3,6 g (+)-iminometano-  
 /1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kino-  
 litsiiniä (esim. 6) 100 ml:ssa metyleenikloridia. Kloro-  
 metyleenifaasi pestään emäksisellä vedellä, kuivataan, sit-  
 ten haihdutetaan kuiviin. Saadaan 4 g uretaania (84 %).

10 Esimerkki 7A

Esimerkin 7 fumaraatin valmistus

Se valmistetaan kuten on kuvattu esimerkissä 5.  
 Sp. 195-196°C.

Esimerkki 7 B15 Esimerkin 7 mukaisen yhdisteen metaanisulfonaatin  
valmistus

Metaanisulfonaatin vesiliuos lyofilisoidaan.  
 Nesteytymispiste 228-231°C.

Esimerkki 820 (+)-bentsoyyli-14-iminometano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,  
4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

Bentsoylointi suoritetaan esimerkille 5 analogisis-  
 sa olosuhteissa.

Esimerkki 925 (+)-okso-14-iminoetano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,  
6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini.

Lisätään tipoittain normaalilämpötilassa 4 ml  $\alpha$ -bro-  
 moasetyylibromidia liuokseen, jossa on 10 g (+)-amino-1-  
 oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiinia  
 30 (esim. 4) 250 ml:ssa metyleenikloridia, voimakkaasti se-  
 koittaen. 10 minuutin kuluttua lisätään 100 ml pesusoodaa  
 (33 %) ja 0,2 g tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia ja se-  
 koitetaan voimakkaasti 1/2 tuntia. Seisotuksen jälkeen  
 reaktioseokseen ilmestyy valkoinen sakka vesifaasiin. Se  
 35 erotetaan suodattamalla ja pestään hyvin vedellä. Kuivauk-  
 sen jälkeen saadaan 4 g tuotetta (38 %).

Fumaraatin valmistus

Se valmistetaan kuten esimerkissä 5.

Fumaraatti kiteytyy yhden vesimolekyylin kanssa.

Sp  $> 250^{\circ}\text{C}$

Esimerkki 10

(+)-iminoetano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

3 g (+)-okso-14-iminoetano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiiniä (esim. 9) suspendoidaan 250 ml tetrahydrofuraania. Lisätään pieninä annoksina ylimäärä litium- ja alumiinihydridiä. Seos siirretään 3 tunniksi pystyjäähdyttäjän alle, sitten se jäähdytetään. 80 ml kyllästettyä natriumsulfaattiliuosta lisätään sitten voimakkaasti sekoittaen varovasti hävittäen ylimäärä hydridiä. Viedään uudelleen pystyjäähdyttäjän alle 1/4 tunniksi, jäähdytetään ja suodatetaan. Sakka huuhdellaan metyleenikloridilla. Tavallisen orgaanisen faasin käsittelyn jälkeen saadaan 2,3 g tuotetta (80 %).

Kloorihydraatin valmistus

Se valmistetaan kuten esimerkissä 6.

Sp  $> 250^{\circ}\text{C}$ .

Esimerkki 11

(+)-amino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

30 g hydroksi-imino-1-heptahydro-1,2,3,4,6,7,12-indolo-/2,3-a/-kinolitsiinikloridia (esim. 2) liuotettuna 300 ml:aan etikkahappoa pannaan hydrauslaitteeseen, jossa on 6 g palladoitua hiiltä, 200 barin paineessa huoneenlämmössä. Kun vedyn absorptio on lopussa, seos suodatetaan. Katalysaattori huuhdellaan useita kertoja seoksella, jossa on etikkahappoa/metanolia 50/50. Suodos kaadetaan jääkylmään emäksiseen veteen ja uutetaan metyleenikloridilla. Orgaanisen faasin kuivauksen ja haihdutuksen jälkeen saadaan 25 g raakatuotetta, joka kromatografoidaan metyleenikloridiliuoksessa alumiinioksidipylväässä, jota eluoi malla metyleenikloridilla, joka sisältää kasvavia

määriä metanolia (0-5 %), saadaan 17,5 g puhdasta amiinia (73 %).

Difumaraatin valmistus

Se valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti.

5 Sp. 115°C (hajoamislämpötila).

Esimerkki 12

(+)-iminometano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

10 Rengasrakenteen muodostaminen suoritetaan esimerkille 6 analogisissa olosuhteissa.

Esimerkki 13

(+)-metoksikarbonyyli-13-iminoetano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

15 6 g (+)-amino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiiniä (esim. 11) liuotetaan 60 ml:aan tetrahydrofuraania ja 20 ml:aan etikkahappoa. Lisätään nopeasti 33 ml metyyliidimetoksiasetaattia ja viedään 6 tunniksi pestyjäänhyttäjän alle. Sitten seos kaadetaan emäksiseen veteen ja uutetaan useita kertoja metyleenikloridilla. Normaalin kloorimetyleenifaasin käsittelyn jälkeen jäännös kromatografoidaan silikageelillä kuten esimerkissä 4, jolloin saadaan 2,55 g tuotetta (34 %).

Hemifumaraatin valmistus

Se valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti.

25 Sp. 187°C.

Esimerkki 14

(+)-etoksikarbonyyliamino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

30 Reaktio suoritetaan esimerkille 7 analogisissa olosuhteissa.

Esimerkki 15

(+)-bentsamido-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/3,2-a/-kinolitsiini

35 Reaktio suoritetaan esimerkille 5 analogisissa olosuhteissa.

Esimerkki 16

(+)-metyyliamino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

4,94 g:aan (+)-etoksikarbonyyliamino-1-oktahydro-  
 5 1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiiniä (esim. 14),  
 joka on liuotettu 100 ml:aan tetrahydrofuraania, lisätään  
 sekoittaen ylimäärä litiumalumiinihydridiä pieninä määrinä.  
 Kun lisäys on loppunut, suspensio viedään pystyjäähdyttäjän  
 alle 2 tunniksi. Jäähdyttämisen jälkeen ylimäärä hydridiä  
 10 poistetaan lisäämällä kyllästettyä natriumsulfaattiliuos-  
 ta. Seos viedään pystyjäähdyttäjän alle 15 minuutiksi. Suo-  
 datetaan ja huuhdotaan useita kertoja metyleenikloridilla.  
 Suodos kaadetaan veteen ja uutetaan useita kertoja mety-  
 leenikloridilla. Tavallisen orgaanisen faasin käsittelyn  
 15 jälkeen saadaan 3,9 g tuotetta, joka kromatografoidaan si-  
 likageelillä (kuten esimerkissä 4).

Disulfaatin valmistus

Se valmistetaan esimerkin 12 mukaisesti.

Disulfaatti kiteytyy 1/2 vesimolekyylin kanssa.

20 Sp. 175°C (hajoamislämpötila).

Esimerkit 17-21

Eri reaktiot suoritetaan yllä esitetyille esimerkeil-  
 le analogisissa olosuhteissa.

Esimerkki 22

25 (+)-okso-13-iminometano-1,12-oktahydro-1,2,3,4,6,  
7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

4 g etoksikarbonyyliamino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,  
 12,12b-indolo-/1,3-a/-kinolitsiinia liuotetaan 50 ml:aan  
 tetrahydrofuraania. Lisätään pieninä annoksina 1 g natrium-  
 30 hydridiä (50 %:ssa öljysuspensiossa) ja seos viedään pysty-  
 jäähdyttäjän alle. Tunnin kuluttua, kun reaktio on päättö-  
 nyt, ylimäärä hydridiä poistetaan kyllästetyllä natrium-  
 sulfaattiliuoksella. Kaadetaan sitten happamaan veteen ja  
 uutetaan eetterillä. Emäksiseksi tehty vesiliuos uutetaan  
 35 dikloorimetaanilla. Orgaaninen faasi pestään, sitten kui-

vataan ja haihdutetaan, jolloin saadaan 3,13 g syklistä tuotetta (92,3 %).

Kloorihydraatin valmistus

Se valmistetaan esimerkin 8 mukaisesti.

- 5 Kloorihydraatti kiteytyy 1/2 vesimolekyylin kanssa.  
Sp. 241-244°C.

Esimerkki 23

(+)-N-metyyli-iminometano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

- 10 Reaktio suoritetaan esimerkille 16 analogisissa olo-suhteissa.

Esimerkki 24

(+)-okso-13-iminometano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

- 15 Reaktio suoritetaan esimerkille 16 analogisissa olo-suhteissa.

- a) 100 ml:aan dikloorimetaania liuotetaan 5 g (+)-amino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiiniä (esim. 4) ja 3 ml trietyyliamiinia. 0°C:ssa pidettyyn seokseen lisätään tipoittain 2 ml etyyliklooriformiaattia. Seoksen annetaan olla sekoituksessa ja saavuttaa tavallinen lämpötila tunnin aikana. Kun on lisätty 1 ml etyylikloroformiaattia, sekoitusta jatketaan vielä 1 tunti.

- 25 Kloorimetyleenifaasi pestään sitten emäksisellä vedellä, kuivataan ja sitten haihdutetaan. Eristetään 5 g (+)-etoksikarbonyyliamino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiiniä (77 %).

- b) 5 g (+)-etoksikarbonyyliamino-1-oktahydro-1,2,3,4-  
30 6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiiniä, joka oli valmistettu edellä kuvatulla tavalla, suspendoidaan 100 ml:aan tetrahydrofuraania. Lisätään pienissä erissä natriumhydridiä (suspendoitu 50 %:ksi öljyyn) seokseen, joka viedään pystyjäähdyttäjän alle ja pidetään siinä, kunnes uusi  
35 tuote ilmestyy ohutkerroskromatografiolla. Reaktion loputtua poistetaan ylimäärä hydridiä metanolilla ja seos kaadetaan happamaan veteen. Eetteripesun jälkeen vesiliuos

tehdään emäksiseksi ja uutetaan dikloorimetaanilla. Käsittelemällä orgaanista faasia normaalilla tavalla saadaan eristetyksi jäännös, josta saadaan silikageeli-pylväskromatografian jälkeen (kuten esimerkissä 4) 2 g  
5 tuotetta (45 %).

#### Sulfaatin valmistus

Se valmistetaan esimerkin 17 mukaisesti.

Sulfaatti kiteytyy 1/2 vesimolekyylin kanssa.

#### Esimerkki 25

10 (+)-N-metyyliokso-13-iminometano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini

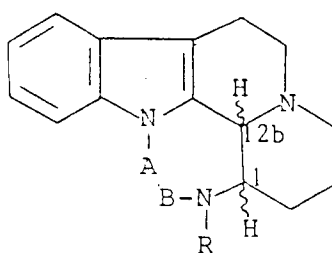
Käyttämällä lähtöaineena esimerkissä 24a saatua yhdistettä suoritetaan pelkistys esimerkin 16 mukaisesti, etoksikarbonylointi esimerkin 7 mukaisesti ja rengasra-  
15 kenteen muodostus esimerkin 22 mukaisesti.

Jäljempänä olevaan taulukkoon on koottu esimerkkien yhdisteiden fysikaaliset ominaisuudet ja rakenteet. Siitä ilmenee myös tarkemmin niiden vetyatomien suhteellinen rakenne, jotka ovat sitoutuneet hiiliatomeihin 1 ja 12b.

20

#### Taulukko

25



(+)

30

| Esim. | H-1/H-12b | A                  | B                  | R                                  | Suola                    | F (°C)          |
|-------|-----------|--------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| 4     | trans     | H                  | H                  | H                                  | difumaraatti             | 178             |
| 5     | trans     | H                  | H                  | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO-  | fumaraatti               | 245             |
| 6     | trans     | -CH <sub>2</sub> - |                    | H                                  | dikloori-<br>hydraatti   | 250 (d)         |
| 35    | 7         | trans              | -CH <sub>2</sub> - | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | fumaraatti<br>mesylaatti | 195-6<br>228-31 |

|    | Esim. | H-1/H-12b | A                                   | B                                 | R                                  | Suola                                       | F(°C)               |
|----|-------|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|
|    | 8     | trans     | -CH <sub>2</sub> -                  |                                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO-  | kloorihyd-<br>raatti                        | 225 (d)             |
|    | 9     | trans     | -CH <sub>2</sub> -CO-               |                                   | H                                  | fumaraatti                                  | >250                |
| 5  | 10    | trans     | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - |                                   | H                                  | dikloori-<br>hydraatti                      | >250                |
|    | 11    | cis       | H                                   | H                                 | H                                  | difumaraatti                                | 115 (d)             |
|    | 12    | cis       | -CH <sub>2</sub> -                  |                                   | H                                  | disulfaatti                                 | 182-5               |
|    | 13    | cis       | -CH-<br> <br>COOCH <sub>3</sub>     |                                   | H                                  | hemifumaraatti                              | 187                 |
| 10 | 14    | cis       | H                                   | H                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO- | kloorihyd-<br>raatti                        | 260 (d)             |
|    | 15    | cis       | H                                   | H                                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO-  | fumaraatti                                  | 220 (d)             |
|    | 16    | cis       | H                                   | CH <sub>3</sub>                   | H                                  | disulfaatti                                 | 175 (d)             |
|    | 17    | cis       | H                                   | CH <sub>3</sub>                   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO-  | sulfaatti                                   | 192-4               |
| 15 | 18    | cis       | -CH <sub>2</sub> -CO-               |                                   | H                                  | hemifuma-<br>raatti<br>kloori-<br>hydraatti | 263 (d)<br><br>>280 |
|    | 19    | cis       | -CH <sub>2</sub> -CO-               |                                   | CH <sub>3</sub>                    | fumaraatti                                  | 247-52              |
|    | 20    | cis       | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - |                                   | H                                  | fumaraatti                                  | 220                 |
| 20 | 21    | cis       | -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO- |                                    | kloorihyd-<br>raatti                        | >280                |
|    | 22    | cis       | -CO-                                |                                   | H                                  | kloori-<br>hydraatti                        | 241-4               |
|    | 23    | trans     | -CH <sub>2</sub> -                  |                                   | CH <sub>3</sub>                    | dikloori-<br>hydraatti                      | >250                |
| 25 | 24    | trans     | -CO-                                |                                   | H                                  | sulfaatti                                   | 265-8               |
|    | 25    | trans     | -CO-                                |                                   | CH <sub>3</sub>                    | sulfaatti                                   | >250                |

(d): sulaminen hajoamalla

30 Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla, jotka ovat muodostuneet lisättäessä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoja, on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia ja etenkin hapenpuutetta estävät ja/tai pitkävaikutteiset vasodilatoivat ominaisuudet.

35 Lisäksi niiden myrkyllisyys ilmenee vain hyvin suurilla annoksilla farmakologisesti vaikuttavina annoksina,

mikä sallii niiden käytön terapiassa.

Jäljempänä annetaan tulokset toksikologisista ja farmakologisista tutkimuksista, joista käy ilmi niiden ominaisuudet.

5            I Akuutti-myrkkyvaikutus hiirillä

Yhdisteet annetaan suun kautta kasvavina annoksina (aritmeettisesti ja geometrisesti kasvavina sarjoina) 3-5 Swiss naarashiirelle, joiden keskimääräinen paino on 25 g.

10           Tätä varten ne suspendoidaan 10 % arabikumiliuokseen.

LD<sub>50</sub>-arvot lasketaan BEHRENSin (B) ja KARBERin (C) menetelmän mukaan (Arch. Exp. Path. Pharmacol. 1935, 177, 379-388).

15           Eloonsijain eläinten lukumäärä eri erissä määritellään lopullisesti 15 päivää yhdisteiden antamisesta.

Näin määritellyt LD<sub>50</sub>-arvot ovat 500 mg/kg - 1000 mg/kg.

20           II Todiste hapenpuutetta estävästä ja aivojen verenkiertoa säätelevästä vaikutuksesta: hypoksiakoe alipaineessa hiirillä

25           Käytetään Charles River koirashiiriä, joiden paino on keskimäärin 25 g ja jotka jaetaan 6-10 eläimen eriin. Yhdisteet annetaan suun kautta tislattuun veteen liuotettuna tai suspensiona 10 % arabikumiliuoksessa 30 minuuttia ennen koetta.

Vertailutuotteena on vinkamiini, joka on liuotettu tartraatin muodossa ja annetaan suun kautta 200 mg/kg:n annoksena.

30           Hiiret pannaan 3 kerrallaan (1 kontrollihiiri, 1 vinkamiinihiiri, 1 tuotteella käsitelty hiiri) happiköyhään atmosfääriin, joka on saatu aikaan osittaisvakuumilla hermeettisesti suljetussa astiassa tai paine on alennettu 185 mm Hg 40 sekunnissa vakuumipumpun avulla.

35           Hiirien elinaika mitataan ottamalla kuoleman merkiksi hengityksen pysähtyminen. Tätä aikaa lisäävät aineet,



jotka pystyvät auttamaan hapensaantia aivokudoksessa.

Elinajan keskiarvo määritetään kontrollieläimille yhteensä ja kullekin käsitellylle erälle. Lasketaan prosentuaalinen elinajan lisäys verrattuna arvoihin, jotka  
5 saadaan kontrollieläimille.

Tulosten tilastollinen analyysi suoritetaan Mannin ja Whitneyyn parametrittömällä testillä (vertailu suoritetaan kontrolleihin nähden).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden hapenpuutetta estävien vaikutusten tärkeys on arvioitu suhteessa vaikutuksiin, jotka saadaan yleensä vaikuttavalla annoksella  
10 200 mg/kg suun kautta vinkamiinia.

Näin todetaan, että annoksille 20-100 mg/kg vaikuttavaa ainetta, koe-eläinten elinaika on samaa suuruus-  
15 luokkaa kuin tai usein enemmänkin, verrattuna arvoihin, jotka on saatu vinkamiinilla 200 mg/kg.

III Todiste ääreisverenkierron verisuonia laajentavasta vaikutuksesta: tutkimus nukutetun koiran kardiovaskulaarisella järjestelmällä

Keksinnön mukaisen yhdisteen tutkimus suoritetaan  
20 sekarotuisilla koiraspuolisilla koirilla, joiden paino on 16-28 kg, nukutettuina pentobarbitaalilla (30 mg/kg i.v.), nukutusta pidettiin yllä kokeen aikana hitaalla jaksottaisella pentobarbitaaliperfuusiolla (2-5 mg/kg/tunti 1,2-3 ml:n tilavuudessa).  
25

Eläimille annetaan tekohengitystä. Ääreisverenkierron verisuonia laajentavat vaikutukset tutkitaan rekisteröimällä reisivaltimon keskimääräisen läpäisevyyden vaihtelut.

Tislattuun veteen liuotetut yhdisteet annetaan ruiskeena säären verisuoneen annoksina, jotka vastaavat suunnilleen 1/800, 1/400, 1/200, 1/100, 1/50, 1/20 ja 1/10 LD<sub>50</sub> arvosta, joka on määritetty laskimonsisäisenä annoksena hiirille.  
30

Kaavan I mukaiset yhdisteet lisäävät selvästi pienistä annoksista lähtien ääreisverenkiertoa ja paljastu-  
35

vat erityisen mielenkiintoisina vaikutustensa keston suhteen.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, jotka ovat muodostuneet lisäättäessä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoja, ovat käyttökelpoisia etenkin aivo-  
5 verisuoniin kohdistuneiden tapaturmien hoidossa, aivo-  
verenkierron vajaatoiminnan hoidossa, ääreisverenkierron  
häiriöiden hoidossa, raajojen valtimosairauksien hoidossa.

Näitä yhdisteitä ja niiden suoloja, jotka saadaan  
10 lisäättäessä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoja, voidaan antaa ihmiselle suun kautta, peräsuolen kautta tai  
parenteraalisesti etenkin sekoitettuna farmaseuttisesti  
hyväksyttävään täyteaineeseen.

Niitä voidaan tehdä tablettien, geelien tai missä  
15 muussa muodossa tahansa, joka on tarkoitettu annettavaksi suun kautta, suppositorien muodossa, parenteraalisesti  
annettavien valmisteiden muodossa.

Valmisteet voidaan antaa kerta-annoksina, joissa  
on 1-50 mg vaikuttavaa ainetta.

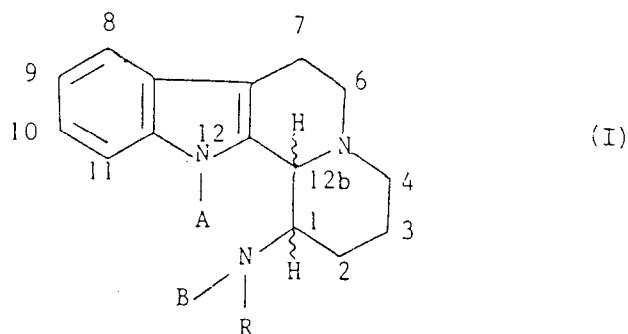
20 Ihmiselle voidaan antaa 5-350 mg päiväannoksia.

## Patenttivaatimukset:

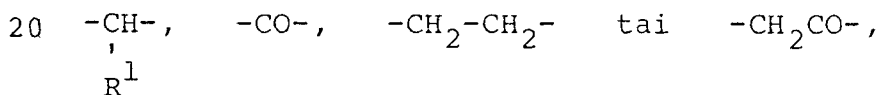
1. Yhdisteet raseemisten seosten tai optisten isomeerien muodossa, joiden kaava on:

5

10



jossa R on vetyatomi, alkyyliryhmä asemassa  $C_1-C_4$ , alkoksi-  
 15 si- $(C_1-C_4)$ -karbonyyliryhmä tai aryylikarbonyyliryhmä, etenkin bentsoyyliryhmä, A on vetyatomi, B on vetyatomi tai alkyyliryhmä asemassa  $C_1-C_4$ , tai A ja B muodostavat yhdessä kaavojen:



mukaisen ryhmän, jossa  $R_1$  on vetyatomi tai alkoksi- $(C_1-C_4)$ -  
 25 karbonyyliryhmä, sekä niiden suolat, jotka muodostuvat liittäessä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoja.

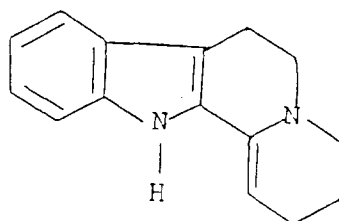
2.  $(\pm)$ -amino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-  
 /2,3-a/-kinolitsiini trans-muodossa, sekä niiden suolat,  
 jotka muodostuvat liittäessä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoja.

30 3.  $(\pm)$ -okso-13-iminometano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,  
 6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolitsiini trans-muodossa, sekä niiden suolat, jotka muodostuvat liittäessä farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoja.

4. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyjen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmä, t u n n e t - t u siitä, että

a) suoritetaan kaavan:

5

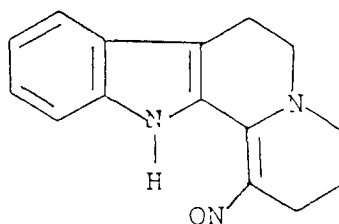


(II)

10

mukaisen heksahydro-2,3,4,6,7,12-indolo-2,3-a/-kinolitiin nitraus, jolloin saadaan kaavan:

15



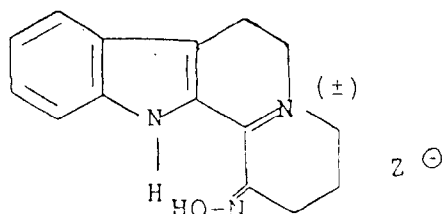
(III)

20

mukainen nitrosojohdannainen,

b) käsitellään nitrosojohdannaista vahvalla hapolla, jolloin saadaan kaavan:

25



(IV)

30

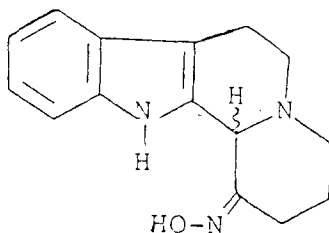
mukainen tyydyttymätön hydroksi-iminojohdannainen, jossa  $Z^{\ominus}$  on vahvan hapon tähde,

35

c) pelkistetään tämä tyydyttymätön hydroksi-imino-johdannainen

- joko natriumboorihydridillä alkoholiliuoksessa, näin saatu kaavan:

5

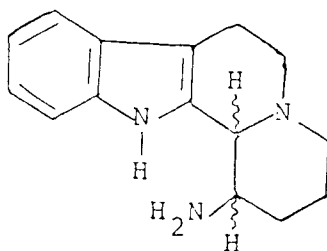


(V)

10

mukainen yhdiste pelkistetään vielä litium- ja alumiinihydridillä tai bis(2-metoksietoksi)alumiininatriumhydridillä eetteriliuoksessa,

15 - tai katalyyttisellä hydrauksella, jolloin saadaan kaavan:



(Ia)

20

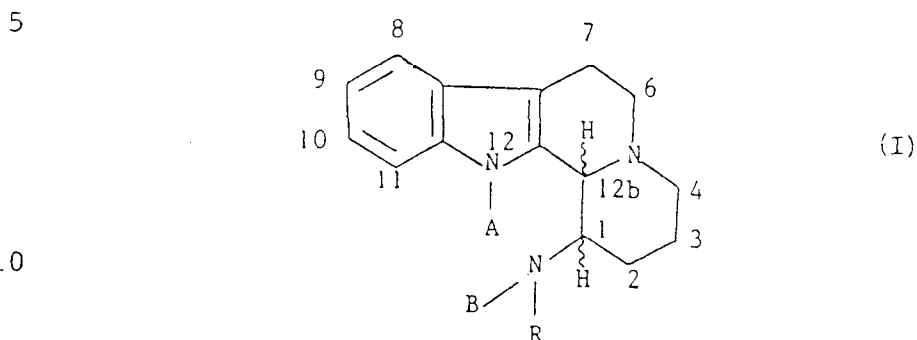
mukainen yhdiste, ja

25 d) muutetaan kaavan Ia mukainen yhdiste muiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi klassisilla reaktioilla.

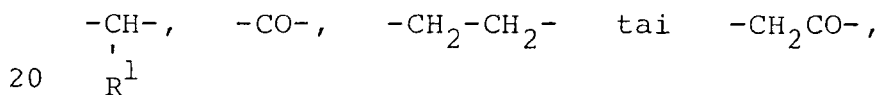
5. Terapeuttinen valmiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää vaikuttavana aineena jonkin patenttivaihtimuksen 1-3 mukaisen yhdisteen.

## Patentkrav:

1. Föreningar i form av racemat eller optiska isomerer och med formeln:



vari R betecknar en väteatom en  $C_1$ - $C_4$ -alkylgrupp, en ( $C_1$ - $C_4$ )-alkoxikarbonylgrupp eller en arylkarbonylgrupp, speciellt en bensoylgrupp, A är en väteatom, B är en väteatom eller en  $C_1$ - $C_4$ -alkylgrupp, eller A och B bildar tillsammans en grupp med formeln:



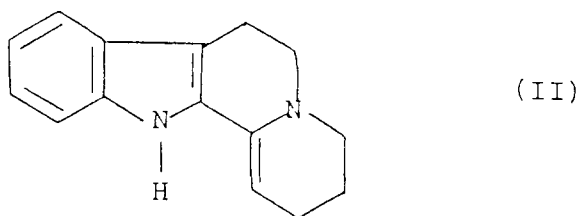
vari  $R_1$  är en väteatom eller en ( $C_1$ - $C_4$ )-alkoxikarbonylgrupp, samt deras additionssalt med farmaceutiskt godtagbara syror.

2. (+)-amino-1-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-  
25 /2,3-a/-kinolizin med trans-struktur, samt dess additions-salt med farmaceutiskt godtagbara syror.

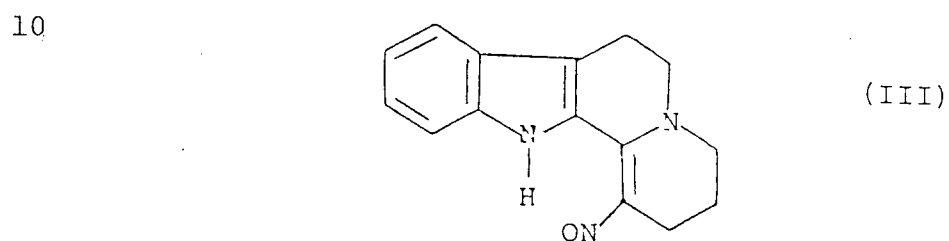
3. (+)-oxo-13-iminometano-/1,12/-oktahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b-indolo-/2,3-a/-kinolizin med trans-struktur, samt dess additionssalt med farmaceutiskt godtagbara syror.

30 4. Förfarande för framställning av föreningar med formeln I enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

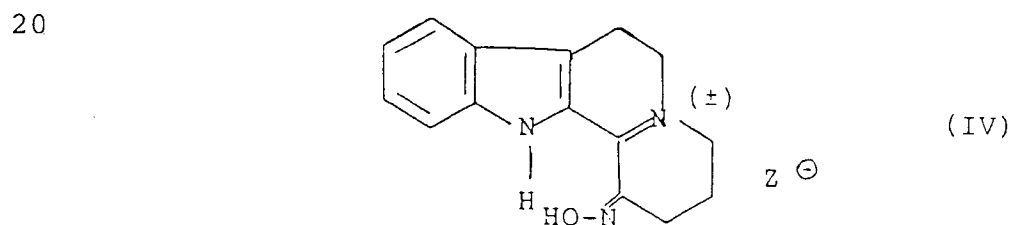
a) utför en nitrosering av ett hexahydro-2,3,4,6,7,12-indolo/2,3-a/kinolizin med formeln:



för erhållande av ett nitrosoderivat med formeln:



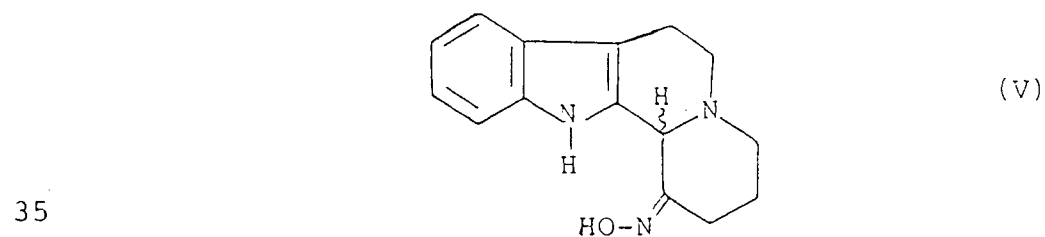
b) behandlar nitrosoderivatet i sur miljö för erhållande av ett omättat hydroxiiminoderivat med formeln:



vari  $Z^{\ominus}$  betecknar resten av en stark syra,

c) reducerar det omättade hydroxiiminoderivatet, antingen med natriumborhydrid i en alkohollösning och reducerar den sålunda erhållna föreningen med formeln:

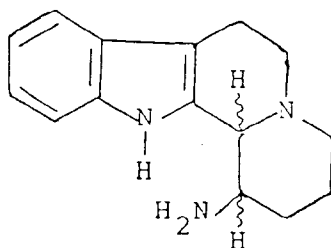
30



ytterligare med litium- och aluminiumhydrid eller med bis-(2-metoxietoxi)-aluminiumnatriumhydrid i en eterlösning, eller genom katalytisk hydrering för erhållande av en förening med formeln:

5

10



(Ia)

och

d) omvandlar föreningen med formeln Ia till andra föreningar med formeln I genom klassiska reaktioner.

5. Terapeutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den som aktiv ingrediens innehåller en förening enligt något av patentkraven 1-3.

20