

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 925389 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **925389**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D241/38

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.11.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.11.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.05.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

28.11.1991 DE 4139143

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gull, Peter, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Markstein, Rudolf, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Swoboda, Robert, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

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

Bentsokinoksalineja

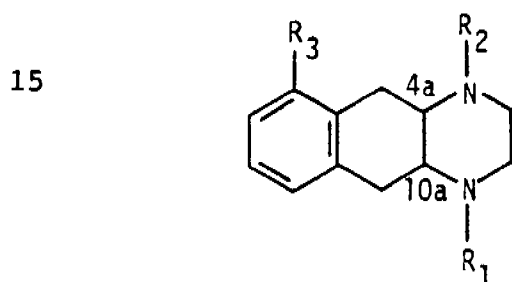
Bensokinoxaliner

BENTSOKINOKSALIINEJA

Keksintö koskee bentsokinoksaliineja, niiden valmistusta, käyttöä farmaseuttisina aineina sekä niitä sisältäviä farmaseuttisia yhdisteitä.

Keksintö liittyy erityisesti vapaan emäksen tai happoadditiosuolan muodossa oleviin 6-hydroksi- tai 6-alkoksi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-bentso[g]kinoksaliineihin, joiden paikassa 4 on fenyyli-ryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu.

Keksintö liittyy vielä erityisemmin yhdisteisiin, joilla on kaava I,



20 jossa

R_1 on (C_{1-4}) alkyyli;

R_2 on fenyyli, joka on mahdollisesti mono-, di- tai trisubstituoitu atomiluvun 9 - 53 omaavalla halogeenilla, (C_{1-4}) alkyyylillä ja/tai (C_{1-4}) alkoksilla;

25 ja

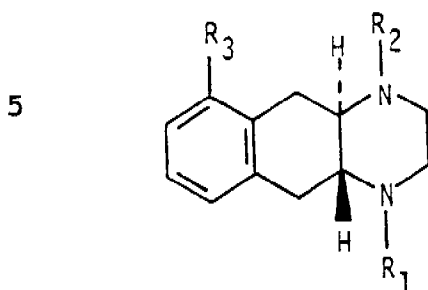
R_3 on hydroksi tai (C_{1-4}) alkoksi;

ja jotka voivat olla vapaan emäksen tai happoadditiosuolan muodossa.

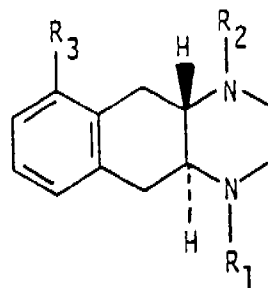
Kaavan I mukaisissa yhdisteissä esiintyy kaksi asymmetristä hiiliatomia paikoissa 4a ja 10a. Siten yhdisteet voivat olla raseemisessa tai optisesti aktiivisessa muodossa. Keksintö liittyy kaikkiin optisiin isomeereihin ja niiden seoksiin raseemiset seokset mukaan lukien.

35 Paikoissa 4a ja 10a kaavan I mukaisilla yhdisteillä voi olla cis- tai trans-konfiguraatio. Trans-konfiguraation omaavat yhdisteet ovat edullisempia.

Näihin kuuluu yhdisteet, joilla on konfiguraatio IA, sekä yhdisteet, joilla on konfiguraatio IB,



IA



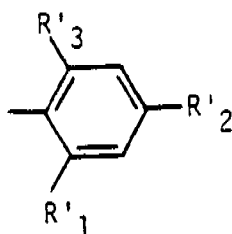
IB

sekä vastaavat rasemaatit.

Kaavan I mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat alkyyli- ja alkoksiryhmät sisältävät 1 tai 2 hiiliatomia ja ne ovat erityisesti metyylejä tai metokseja.

Edellä määriteltä halogeeni on edullisesti kloori, bromi tai fluori.

R_2 on edullisesti ryhmä, jolla on kaava (a)



(a)

jossa

25 R'_1 on vety tai (C_{1-4}) alkyyli;

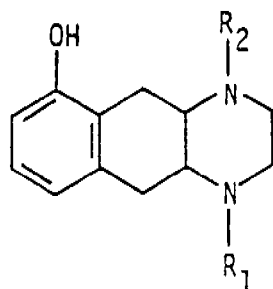
R'_2 on vety, atomiluvun 9 - 53 omaava halogeeni tai (C_{1-4}) alkyyli; ja

R'_3 on vety tai (C_{1-4}) alkyyli.

30 Kaavan I mukaisten yhdisteiden eräässä ryhmässä R_1 on (C_{1-4}) alkyyli, R_2 on kaavan (a) mukainen ryhmä ja R_3 on hydroksi tai (C_{1-4}) alkoksi.

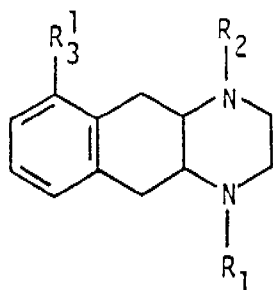
Keksintö tuo siten esiin kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmän, jolloin (a) kaavan Ia mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

5



Ia

10



Ib

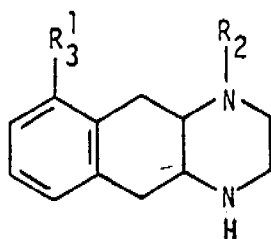
15

jolloin R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, loh-
kaistaan eetteriryhmä yhdisteistä, joilla on kaava Ib,

jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_3^1 on
alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; tai

20 (b) kaavan Ib mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi
alkyloidaan yhdisteet, joilla on kaava II,

25



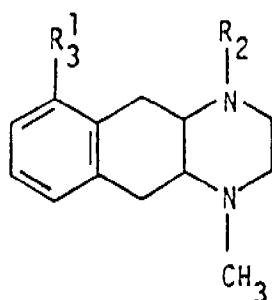
II

30

jossa R_2 ja R_3^1 tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

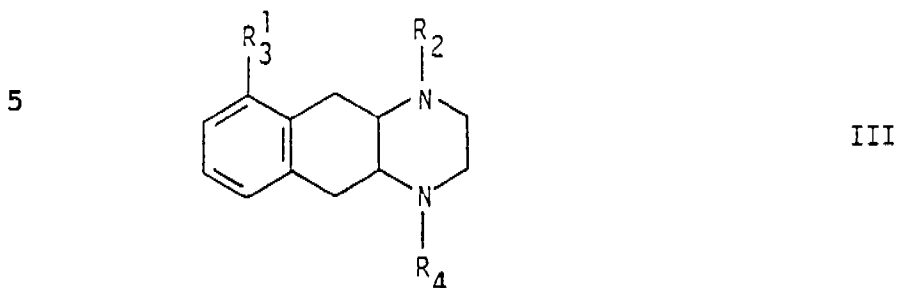
(c) kaavan I'b mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

35



I'b

jolloin R_2 ja R_3^1 tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään yhdisteet, joilla on kaava III,



10 jossa R_2 ja R_3^1 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_4 on radikaali, joka voidaan pelkistää metyyliryhmäksi; ja haluttaessa näin saadut kaavan I mukaiset yhdisteet konvertoidaan niiden happoadditiosuoloiksi.

Menetelmävaihtoehdon (a) mukainen eetterin
15 lohkaus voidaan suorittaa tunnetulla tavalla, esim. käyttäen Lewis-happoja, kuten booritribromidia, tai vahvoja mineraalihappoja, kuten vetybromihappoa.

Menetelmävaihtoehdon (b) mukainen alkylointi voidaan myös suorittaa tunnetulla tavalla, esim. reaktiolla alkyylihalidin kanssa. Menetelmä voi sisältää
20 myös kaksi vaihetta, jolloin kaavan II mukaiset yhdisteet ensin asyloidaan ja sitten ne pelkistetään.

Menetelmävaihtoehdon (c) mukainen pelkistys voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä. R_4 tarkoittaa esim. alkoksikarbonyyli- tai mentyylioksikarbonyyliryhmää.
25

Enantiomeerierotus voidaan toteuttaa haluttaessa tunnetuilla menetelmillä esim. kaavan II tai III mukaisten yhdisteiden yhteydessä. Mikäli R_1 on metyyli,
30 metyyliryhmän vieminen ja rasemaatin erottelu voidaan suorittaa esim. samanaikaisesti, jolloin kaavan III mukaisen yhdisteen tapauksessa, jossa R_4 tarkoittaa mentyylioksikarbonyyliryhmää, diasteroisomeerien erotuksen jälkeen mentyylioksikarbonyyliradikaali pelkistetään metyyliryhmäksi, kuten on kuvattu esimerkissä 1.
35

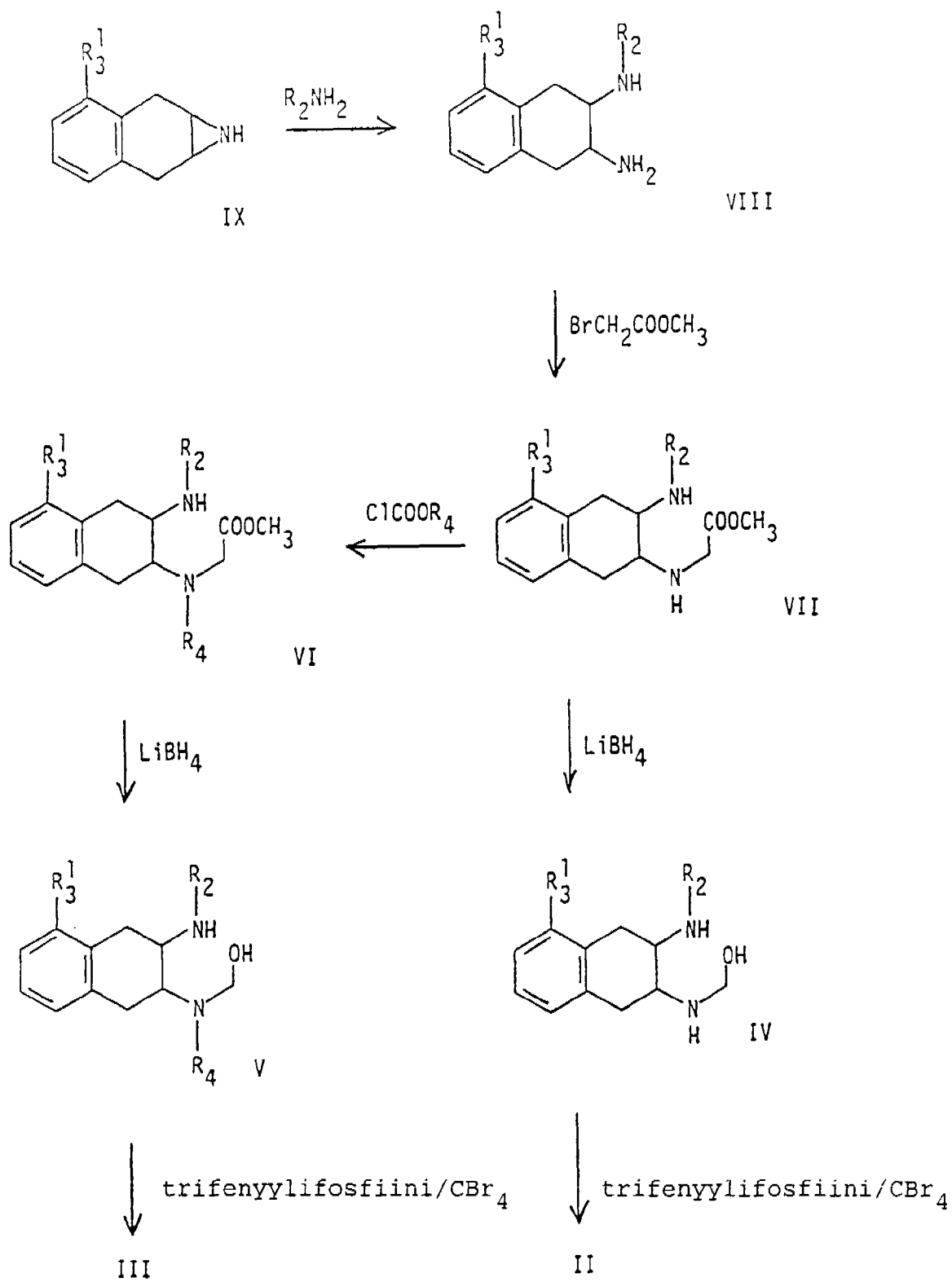
Saatujen reaktioseoksien edelleen käsittelyminen ja valmistettujen kaavan I mukaisten yhdisteiden

puhdistus voidaan suorittaa tunnetuilla menetelmillä.

Happoadditiosuoloja voidaan valmistaa vapaista emäksistä tunnetulla tavalla, ja päin vastoin.

5 6-hydroksi- ja 6-alkoksi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-bentso[g]kinoksaliinit, jotka eivät kuulu kaavan I piiriin, valmistetaan analogisesti kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmien kanssa.

10 Kaavan II ja III mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa kaavan IX mukaisista yhdisteistä tunnetuilla menetelmillä [valmistus anaologinen julkaisussa, Bull. Chem. Soc. Jap. 46, 985 (1973), kuvatulle menetelmälle] seuraavan kaavion mukaisesti, esim. kuten on kuvattu esimerkissä 1:



Kaavan IX mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

6-hydroksi- tai 6-alkoksi-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-bentso[g]kinoksaliineilla, joiden paikassa 4 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla, joista tästä lähtien käytetään nimitystä "keksinnön mukaiset yhdisteet", on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia eläinkokeiden perusteella. Siten niitä voidaan käyttää farmaseuttisina aineina.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on selektiivistä dopamiiniantagonistista aktiivisuutta D-1 tyyppisissä reseptoreissa (D-1 antagonistinen aktiivisuus), kuten on osoitettu seuraavilla kokeellisilla tuloksilla:

Konsentraatioina n. 1 nmol/l - 1 μ mol/l keksinnön mukaiset yhdisteet inhiboivat voimakkaasti adenyylaattisyklaasin dopamiini-indusoitua stimulaatiota naudan verkkokalvohomogenaateissa [menetelmän osalta ks. R. Markstein, Journal Neural. Transmission 51, 39-59 (1981)].

Annettaessa hiirelle annoksena n. 0.05 - 1 mg/kg p.o. suuruinen annos havaitaan merkittävää inhibitiota takajaloille nousemisessa, kun takajaloille nouseminen on indusoitu antamalla 0.5 mg/kg apomorfiinia subkutaanisesti. Tässä kokeessa kutakin hiirtä pidetään lasisylinterissä (20 cm korkea, 8 cm halkaisija) absorboivan pahvin päällä. Takajaloille nouseminen määritetään kvantitatiivisesti laskemalla yhteen aikajaksot, jolloin kummatkin etukäpälät ovat irti maasta, apomorfiinin annon jälkeen 10 min välein toistetun, kolmen 1 min jakson aikana. Koeaineet annetaan 30 min ennen apomorfiinia.

Annoksina n. 1 - 10 mg/kg p.o. keksinnön mukaiset yhdisteet eivät aiheuta rotissa katalepsiaa. Kataleptogeeninen aktiivisuus arvioidaan julkaisussa, G. Stille et al., Arzneimittel Forschung 15, 841-843

(1965), esitetyn mukaisesti. Katalepsian kriteeri toteutuu, kun asennon retentioaika on pidempi kuin 10 s. Kataleptisen aktiivisuuden puuttumisesta johtuen on epätodennäköistä, että keksinnön mukaiset yhdisteet
5 aiheuttaisivat ekstrapyramidaalisia sivuvaikutuksia.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä ehdotetaan siten käytettäväksi skitsofrenian tai lääkkeiden väärinkäytön (erityisesti kokaiinin väärinkäytön) hoitoon tai antagonistisoimaan lääkkeen aktiivisuutta relapsin (taudin
10 uusiutuminen, taudin pahentuminen) tapauksessa ja lisäksi itseä vahingoittavan käyttäytymisen (self-injurious behaviour) hoitoon.

Indikoitu päiväannos on n. 1 - 100 mg keksinnön mukaista yhdistettä, ja se annetaan tavallisesti
15 esim. aina neljä kertaa päivässä annettavina jaettuina annoksina.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa mitä tahansa konventionaalista reittiä, edullisesti oraalisesti, esim. tablettien tai kapseleiden muodossa,
20 tai parenteraalisesti, esim. injektoitavien liuosten ja suspensioiden muodossa.

Keksintö liittyy myös menetelmään farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, jotka koostumukset sisältävät keksinnön mukaista yhdistettä yhdessä ainakin yhden farmaseuttisen kantajan tai laimennusaineen
25 kanssa. Tällaiset koostumukset voidaan valmistaa tunnettuun tapaan. Yksikköannosmuodot sisältävät esim. n. 0.25 - 50 mg keksinnön mukaista yhdistettä.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Lämpötilat on annettu Celsiusasteina ja ne ovat korjaamattomia.
30

Esimerkki 1: (-)-[4aR,10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-okta-
hydro-4-(4'-kloori-2'-metyyli-fenyyli)-6-metoksi-1-me-
35 tyyli-bentso[g]kinoksaliini

a) trans-2-amino-3-(5'-kloori-2'-toluyyliamino)-5-me-

toksi-tetraliini

1.1 ml (8.8 mM) booritrifluoridietyyliete-
raattia lisätään tipoittain 0 ° lämpötilassa 1.5 g (8.5
mM) 2,3-imino-5-metoksi-tetraliinin ja 1.6 g (11.3 mM)
5 4-kloori-2-metyylianiiliinin 40 ml 2-propanoliliuokseen.
Huoneenlämpötilassa 20 h sekoituksen jälkeen liuos
kaadetaan jää/veteen, neutraloidaan kaliumbikarbonaat-
tiliuoksella, uutetaan tolueeni/etyyliasetaatin 1:1-
liuoksella ja pestään natriumkloridiliuoksella. Or-
10 gaaniset faasit kuivataan Na_2SO_4 avulla, suodatetaan ja
konsentroidaan haihduttamalla. Saadaan 2.7 g diamiinia,
joka kromatografoidaan silikageelillä käyttäen etyy-
liasetaatti/etanolia, 97:3, joka sisältää 0.01 % väke-
vää NH_3 . Saanto on 1.2 g haluttuja paikkaisomeereja
15 (otsikon mukainen yhdiste).

NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 2.13 (s, 3H), 2.37 (dd, $J_1=18$ Hz,
 $J_2=8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=11$ Hz, 1H), 3.42
(dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.71 (m, 3H),
20 7.06 (m, 2H), 7.13 (t, $J=7$ Hz, 1H).

b) trans-2-metoksikarbonyylimetyyliamino-3-(5'-kloori-
2'-toluyyli-amino)-5-metoksi-tetraliini

522 mg (3.4 mM) bromietikkahapon metyylieste-
25 rin 20 ml DMF-liuos lisätään 0 ° lämpötilassa 1.08 g
(3.4 mM) trans-2-amino-3-(5'-kloori-2'-toluyyli-amino)-
5-metoksi-tetraliinin ja 1.5 g K_2CO_3 :n suspensioon ja
seosta sekoitetaan lisäyksen jälkeen 2 h ajan huoneen-
lämpötilassa. Edelleen käsittely suoritetaan suodatta-
30 malla seos Hyflon läpi ja haihduttamalla suodos kui-
viin. 1.77 g raakatuotetta kromatografoidaan silika-
geelillä käyttäen heksaani/etyyliasetaattia, 2:1. Saan-
to on 0.52 g otsikon mukaista yhdistettä, joka käyte-
tään suoraan seuraavassa vaiheessa.

35

c) 76 ml (304 mM) 4 N NaOH lisätään tipoittain, 0 °
lämpötilassa 118 g (304 mM) trans-2-metoksikarbonyyli-

metyyliamino-3-(5'-kloori-2'-toluyyli-amino)-5-metoksi-
 tetraliinin ja 64.5 ml (304 mM) kloroformihappo-
 (-)-mentyyliesterin tolueeni/2-propanolin 10:1-liuok-
 seen. Huoneenlämpötilassa 2 h sekoituksen jälkeen
 5 joukkoon lisätään kyllästettyä NaCl-liuosta ja liuosta
 uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaniset faasit kuivataan
 Na_2SO_4 avulla, suodatetaan ja konsentroidaan. Saatu 180
 g raakatuote kromatografoidaan silikageelillä käyttäen
 dietyylieetteri/heksaania, 3:7, jolloin saadaan 119,5 g
 10 puhdasta kaavan VI mukaisten diasteroisomeerien seosta.

d) 117 g (205 mM) kaavan VI mukaisen diasteromeeries-
 terin 1/2 l THF-liuos lisätään tipoittain, jäällä jääh-
 dytyksessä, 30 min kuluessa 15 g (689 mM) litiumboori-
 15 hydridin 1 l THF-liuokseen. Huoneenlämpötilassa 16 h
 sekoituksen jälkeen seos jäähdytetään jälleen 0 ° läm-
 pötilaan ja siihen lisätään hitaasti jäävettä.
 Etyyliasetaatilla uuton, kyllästetyllä NaCl-liuoksella
 pesun, Na_2SO_4 -kuivauksen, suodatuksen ja haihduttamalla
 20 konsentroidon jälkeen saadaan 104 g (94 % teoreetti-
 sesta määrästä) kaavan V mukaisia diasteromeerisia
 alkoholeja keltaisen vaahdon muodossa. Raakadiaste-
 roisomeeriseos kiteytetään välittömästi.

25 e) (-)-[4aR,10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-4-(4'-
 kloori-2'-metyyli-fenyyli)-1(-)-mentyylioksikarbonyy-
 li-6-metoksi-bentso[g]kinoksaliini

92.5 ml tetrabromimetaania (42.5 % asetonit-
 riililiuos, 119.25 mM) lisätään tipoittain, 50 ° läm-
 30 pötilassa, 30 min aikana liuokseen, joka sisältää 25 g
 (47.7 mM) kaavan V mukaisia diasteromeerisia alkohole-
 ja, 31 g (119.25 mM) trifenyylifosfiinia, 250 ml tolu-
 eenia ja 250 ml asetonitriiliä. Huoneenlämpötilassa 1 h
 sekoituksen jälkeen liuos kaadetaan KHCO_3 -liuokseen,
 35 saatua seosta uutetaan tolueeni/etyyliasetaatin 1:1-
 liuoksella, joka sisältää 10 % isopropanolia, ja pes-
 tään kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaniset faasit

kuivataan Na_2SO_4 avulla, suodatetaan ja konsentroidaan haihduuttamalla. Raakatuote otetaan etyyliasetaattiin ja esipuhdistetaan lyhyellä silikageelipylväällä. SiO_2 ja hekseeni/eetteri 95:5-liuoksella kromatografoinnin
 5 jälkeen saadaan 12 g puhdasta otsikon mukaista yhdistettä.

NMR (DMSO, 360 MHz) δ 0.79 (d, $J=6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6$ Hz, 3H), 0.9 (d, $J=6$ Hz, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.91
 10 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.81 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=6$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=12$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.57 (dd, $J_1=12$ Hz, $J_2=5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J=9$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 2H).

15

f) (-)-[4aR,10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-4-(4'-kloori-2'-metyyli-fenyyli)-6-metoksi-1-metyyli-bentso[g]kinoksaliini

200 ml (200 mM) di-isobutyrylialumiinihydridiliuos (20 %, hekseenissa) lisätään tipoitain, 0 ° lämpötilassa, 15 min aikana argonin alla olevaan liuokseen, joka sisältää 16 g (30.5 mM) (-)-[4aR,10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-4-(4'-kloori-2'-metyyli-fenyyli)-1-(-)-mentyylioksikarbonyyli-6-metoksi-bentso[g]kinoksaliinia ja 200 ml THF-liuosta. Huoneenlämpötilassa 2 h sekoituksen jälkeen seos jäädytetään 0 ° lämpötilaan ja siihen sekoitetaan hitaasti 75 ml H_2O , sitten seos laimennetaan 200 ml etyyliasetaatilla ja suodatetaan Hyflon läpi. Suodosjäännöstä pestään tolueni/etyyliasetaatin 1:1-liuoksella, joka sisältää 10 % isopropanolia. Suodos sekoitetaan kyllästettyyn NaCl-liuokseen ja sitä uutetaan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan Na_2SO_4 avulla, suodatetaan ja konsentroidaan. Raakatuote kromatografoidaan
 35 silikageelillä käyttäen eetteri/hekseenia, 1:1. Saadaan 9.4 g puhdasta otsikon mukaista tuotetta valkoisena amorfisena jauheena. $[\alpha]_D^{25} = -11^\circ$ (pyridiini, $C =$

0.31).

NMR (DMSO, 360 MHz) δ 1.88 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=12$ Hz, 1H),
 2.10 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.45 (m, 1H),
 5 2.61 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=12$ Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.20
 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=5$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 6.68 (d, $J=9$
 Hz, 1H), 6.72 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=9$ Hz, 1H),
 7.22 (dd, $J_1=9$ Hz, $J_2=2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=9$ Hz, 1H),
 7.34 (d, $J=2$ Hz, 1H).

10

Esimerkki 2: (-)-[4aR,10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-okta-
hydro-4-(4'-kloori-2'-metyyli-fenyyli)-1-metyyli-bent-
so[g]kinoksaline-6-oli

49.3 ml (512 mM) BBr_3 lisätään tipoittein, 0 °
 15 lämpötilassa, 30 min aikana 11.4 g (32 mM) esimerkissä
 1 valmistetun yhdisteen 500 ml CHCl_3 -liuokseen. Keller-
 tävää suspensiota sekoitetaan 2 h ajan huoneenlämpöti-
 lassa. Tämän jälkeen reaktioseos jäädytetään jälleen 0
 ° lämpötilaan ja pH sovitetaan arvoon 8 käyttäen 70 ml
 20 NH_3 -liuosta. 10 % isopropanolia sisältävällä etyy-
 liasetaatilla uutto, Na_2SO_4 -kuivaus, suodatus ja kon-
 sentrointi tuottaa 11.3 g raakatuotetta. Suolan valmis-
 tamiseksi emäs liuotetaan isopropanoliin ja metanoliin,
 siihen sekoitetaan 1 ekvivalentti 3.4 N HCl-EtOH-liuos-
 25 ta ja seosta konsentroidaan, kunnes kiteytyminen lähtee
 käyntiin. Saadaan 9.1 g keksinnön mukaisen yhdisteen
 puhdasta hydrokloridia. Sp.: 270 ° lähtien hajoaa. $[\alpha]_D^{25}$
 = -60 ° (c = 0.24, EtOH/ H_2O 1:1)

30 NMR (DMSO, 360 MHz) δ 1.95 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=11$ Hz, 1H),
 2.33 (s, 3H), 2.80 (dd, $J_1=18$ Hz, $J_2=5$ Hz, 1H), 2.95 (d,
 $J=4$ Hz, 3H), 6.61 (d, $J=6$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J=9$ Hz,
 1H), 7.30 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 11.21
 (b, 1H).

35

Seuraavat yhdisteet, joissa R_1 on metyyli, R_3
 on hydroksi, R_2 on edellä määriteltä kaavan (a) mukainen

ryhmä ja konfiguraatio on (4aR, 10aR), voidaan valmistaa analogisesti esimerkin 2 kanssa:

5	Esim.	R' ₁	R' ₂	R' ₃	[α] _D ²⁰	sp.	suola
	3	H	H	H	-127°(1)	216-218°	bis(emäs)-tartraatti
10	4	CH ₃	H	H	-73°(2)	280° läh-	metaani-
						tien haj.	sulfonaatti
	5	CH ₃	CH ₃	H	-66°(3)	291° haj.	hydrokloridi
	6	CH ₃	Br	H	-44°(4)	260° haj.	hydrokloridi
	7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-58°(5)	270° haj.	hydrokloridi
	8	CH ₃	F	H	-57°(6)	250° haj.	hydrokloridi
15							

(1) pyridiini, c = 0.15; (2) EtOH/H₂O 1:1, c = 0.215; (3) EtOH/H₂O 1:1, c = 0.325; (4) EtOH/H₂O 1:1, c = 0.19; (5) EtOH/H₂O 1:1, c = 0.275; (6) EtOH/H₂O 1:1, c = 0.265.

Esimerkki 9: (±)-[4α,10αβ]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-6-metoksi-4-fenyyli-1-n-propyyli-bentso[g]kinoksaliini

25 1 g K₂CO₃ ja 360 μl (n. 3.6 mM) n-propyylijo-

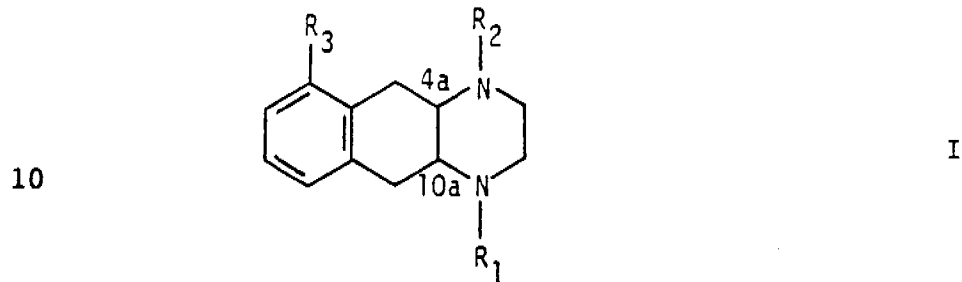
didia lisätään 900 mg (n. 3 mM) (±)-[4α,10αβ]-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-6-metoksi-4-fenyyli-bentso[g]kinoksaliinin 30 ml dimetyyliformamidiliuokseen ja reaktioseosta sekoitetaan 42 h ajan huoneenlämpötilassa.

30 sa. Reaktioseos edelleenkäsitellään suodattamalla se Hyflon läpi ja haihuttamalla suodos kuiviin. Jäännös otetaan metyleenikloridiin, joka sisältää 10 % isopropanolia ja liuosta uutetaan konsentroidulla NaCl-liuoksella. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan Na₂SO₄:1-

35 lä, suodatetaan ja konsentroidaan. Saadaan 1 g raakaa otsikon mukaista yhdistettä. Dihydrokloridin sp.: 236 - 238 °.

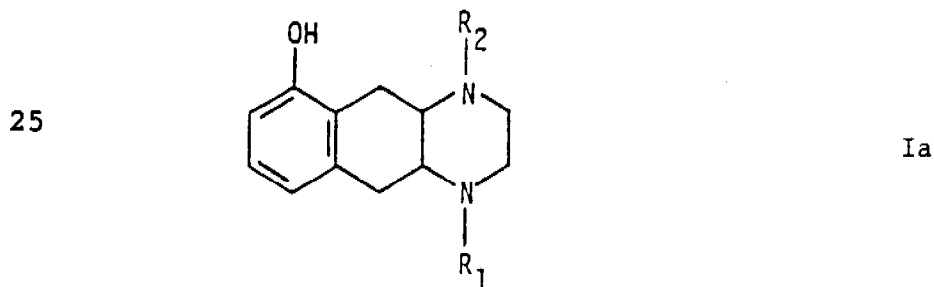
PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden
vapaan emäsmuodon tai happoadditiosuolamuodon valmis-
tamiseksi,

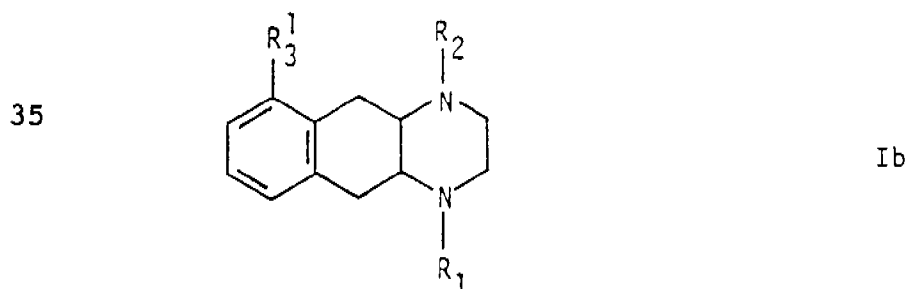


jolloin

- R_1 on (C_{1-4}) alkyyli;
15 R_2 on fenyylili, joka on mahdollisesti mono-, di- tai trisubstituoitu atomiluvun 9 - 53 omaavalla halo-
geenilla, (C_{1-4}) alkyyllillä ja/tai (C_{1-4}) alkoksilla; ja
 R_3 on hydroksi tai (C_{1-4}) alkoksi, t u n n e t t u siitä,
että
20 (a) kaavan Ia mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

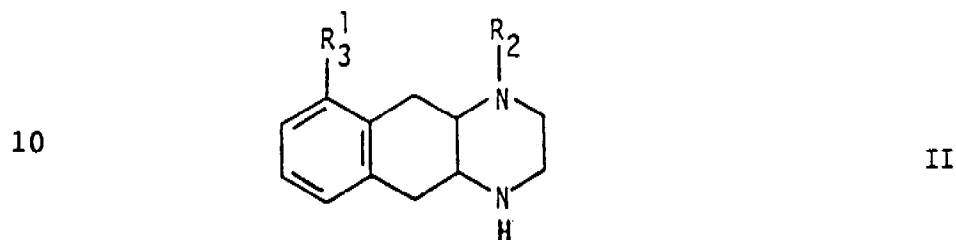


- 30 jolloin R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä, loh-
kaistaan eetteriryhmä yhdisteistä, joilla on kaava Ib,



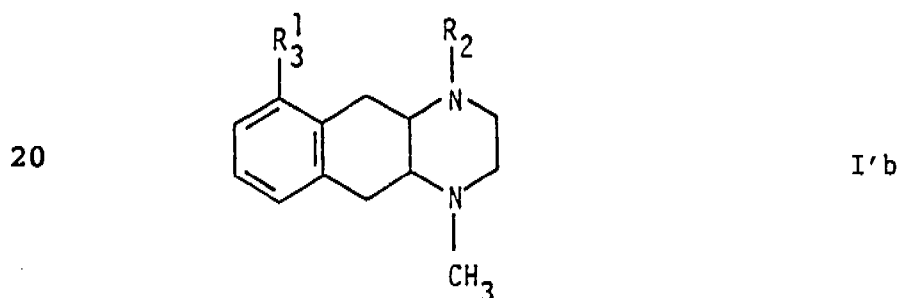
jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_3^1 on alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; tai

- 5 (b) kaavan Ib mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi alkyloidaan yhdisteet, joilla on kaava II,

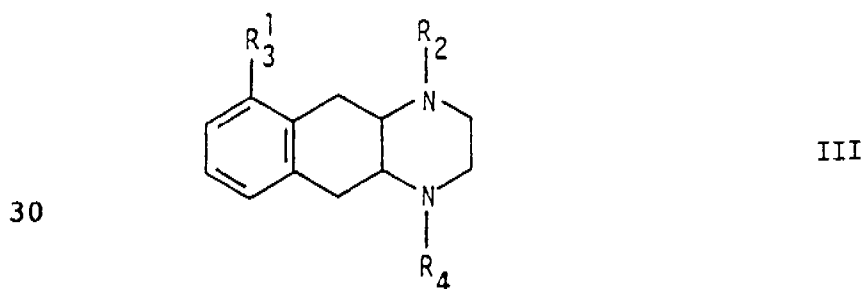


15 jossa R_2 ja R_3^1 tarkoittavat samaa kuin edellä; tai

- (c) kaavan I'b mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



25 jolloin R_2 ja R_3^1 tarkoittavat samaa kuin edellä, pelkistetään yhdisteet, joilla on kaava III,



35 jossa R_2 ja R_3^1 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R_4 on radikaali, joka voidaan pelkistää metyyliryhmäksi;

ja haluttaessa näin saadut kaavan I mukaiset yhdisteet konvertoidaan niiden happoadditiosuoloiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, joka on esimerkkeihin viitaten oleellisesti edellä kuvatun mukainen.

3. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen yhdiste, joka on valmistettu patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan $(-)-[4aR, -10aR]-1,2,3,4,4a,5,10,10a$ -oktahydro-4-(4'-kloori-2'-metyyli-fenyyli)-1-metyyli-bentso[g]kinoksaline-6-oli vapaan emäksen tai happoadditiosuolan muodossa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa

15 $-R_1 = CH_3$, $R_2 = 4-Cl, 2-CH_3$ -fenyyli, $R_3 = OCH_3$;

$-R_1 = CH_3$, $R_2 =$ fenyyli, $R_3 = OH$;

$-R_1 = CH_3$, $R_2 = 2-CH_3$ -fenyyli, $R_3 = OH$;

$-R_1 = CH_3$, $R_2 = 2,4-diCH_3$ -fenyyli, $R_3 = OH$;

$-R_1 = CH_3$, $R_2 = 4-Br, 2-CH_3$ -fenyyli, $R_3 = OH$;

20 $-R_1 = CH_3$, $R_2 = 2,4,6-triCH_3$ -fenyyli, $R_3 = OH$;

$-R_1 = CH_3$, $R_2 = 4-F, 2-CH_3$ -fenyyli, $R_3 = OH$; tai

$-R_1 = n-C_3H_7$, $R_2 =$ fenyyli, $R_3 = OCH_3$;

vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa.

25 6. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että sostetaan patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen yhdiste, joka on vapaan emäksen muodossa tai happoadditiosuolan muodossa, farmaseuttiseen kantajaan tai
30 laimennusaineeseen.