

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802562 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 802562

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 14.08.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 14.08.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

28.08.1979 DE P_29_34_609.6

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Cassella Aktiengesellschaft, Hanauer Landstrasse 526, 60386 Frankfurt/Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gräwinger, Otto, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • Raabe, Thomas, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

3 • Beyerle, Rudi, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Scholtholt, Josef, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

5 • Nitz, R-E., BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

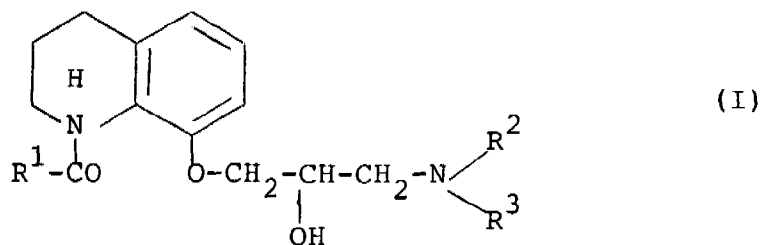
Menetelmä tetrahydrokinoliini- johdannaisten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av tetrahydrokinolinderivat.

Cassella Aktiengesellschaft, Hanauer Landstr. 526, 6000
Frankfurt/Main 61, Länsi-Saksa

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten tetrahydrokinoliini-
johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av
terapeutiskt användbara tetrahydrokinolin-derivat

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten tetrahydrokinoliinin johdannaisten, joilla on yleinen
kaava I



sekä niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa
 R^1 on 1 - 5 hiiliatomia sisältävä alkyylili, tienyyli, furyyli,
pyrrolyyli, pyridyyli, fenyyli tai fenyyli, joka on mono-, di-
tai trisubstituoitu 1 - 3 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä,
1 - 3 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla, halogeenilla tai tri-

fluorimetyyllillä, ja R^2 ja R^3 toisistaan riippumatta ovat vetyjä tai 1 - 4 hiiliatomia sisältäviä alkyylejä, tai R^2 ja R^3 yhdessä niihin sitoutuneen typpi-atomin kanssa muodostavat 1-piperidinyylin, 4-morfolinyylin tai 1-pyrrolidinyylin.

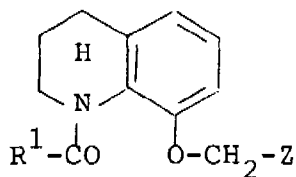
Yleisen kaavan I yhdisteillä on alkanoliamiini-sivuketjussa asymetrinen C-atomi ja voivat sentähden esiintyä raseemisissa ja optisesti aktiivisissa muodoissa. Tämän keksinnön puitteissa ymmärretään yleisen kaavan I yhdisteillä myös mahdollisia stereoisomeerejä ja optisesti aktiivisia yhdisteitä sekä niiden seoksia, erityisesti rasemaattia.

Esimerkkejä sopivista R^1 :n edustamista alkyylitähteistä ovat: metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli, n-pentyyli, isopentyyli. R^1 :n edustama substituoitu fenyylitähde voi sisältää yhden, kaksi tai kolme substituenttia. Esimerkkejä sopivista R^1 :n edustamista substituoituista fenyylitähdeistä ovat 2-3- tai 4-metyyli-, -etyyli-, -n-propyyli- tai -isopropyyli-fenyyli, 2-3- tai 4-metoksi-, -etoksi-, -n-propoksi-fenyyli, 3,5-dimetyyli-fenyyli, 3,4,5-trimetyyli-fenyyli, 3,5-dimetoksi-fenyyli, 3,4,5-trimetoksi-fenyyli, 2-3- tai 4-kloori- tai -fluori-fenyyli, 2-3- tai 4-trifluorimetyylifenyyli.

R^2 ja R^3 voivat alkyyliryhmiä tarkoittaessaan olla esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, n-butyli, sek.-butyyli, edullisesti isopropyyli, isobutyli, tert.-butyyli.

Normaalisti ovat ne yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet tai niiden happoadditiosuolat edullisia, joissa R^2 on vety ja R^3 on isopropyyli- tai tert.-butyyliryhmä.

Yleisen kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi saatetaan yhdiste, jolla on yleinen kaava II:



(II)

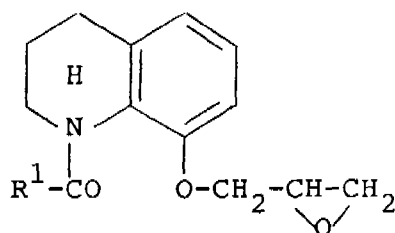
jossa Z on $\text{-CH-CH}_2\text{-}$ tai $\text{-CH-CH}_2\text{-Hal}$ ja Hal on halogeeniatomi,

reagoimaan amiinin kanssa, jolla on yleinen kaava III

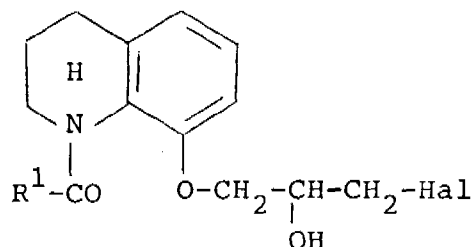


ja saatu yhdiste mahdollisesti muutetaan hapolla happoadditio-suolaksi.

Yleisen kaavan II yhtenäisen yhdisteen asemesta voidaan käyttää myös yleisen kaavan IIa yhdisteen seosta R^1 :n suhteen samalla tavalla substituoidun yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava IIb



(IIa)



(IIb)

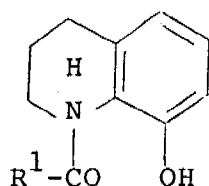
jolloin kaavassa IIb Hal on halogeeniatomi, erityisesti kloori tai bromi.

Yleisten kaavojen II ja III yhdisteiden reaktio saatetaan normaalisti tapahtumaan sopivassa liuottimessa tai dispergoimis-aineessa, johon reaktio-osapuolet liuotetaan tai suspendoidaan. Tällaisia liuottimia tai dispergoimisaineita ovat esim. vesi, aromaattiset hiilivedyt, kuten esim. bentseeni, tolueni, ksyleeni; ketonit, kuten esim. asetonit, metyylietyyliketoni; halogenoidut hiilivedyt, kuten esim. kloroformi, hiilitetrakloridi, klooribentseeni, metyleenikloridi; eetterit, kuten esim. tetrahydrofuraani ja dioksaani; sulfoksidit, kuten esim. dimetyylisulfoksidi; tertiääriset happoamidit, kuten esim. dimetyyliformamidi ja N-metyylipyrrolidoni. Liuottimina käytetään erityisesti polaarisia liuottimia, kuten esim. alkoholeja. Sopivia alkoholeja ovat esim. metanoli, etanoli, isopropanoli, tert.-butanoli jne. Alkoholit, joissa on 1 - 4 C-atomia, ovat edullisia. Reaktio saatetaan tapahtumaan lämpötiloissa 20 °C:sta käytetyn liuottimen tai dispergoimisaineen palautuslämpötilaan. Reaktio tapahtuu usein lämpötilois-

sa väliltä 60 - 100 °C. Saattaa olla tarkoituksenmukaista käyttää yleisen kaavan III amiinia aina kymmenenkertaisessa ja mahdollisesti vielä korkeammassa moolisessa ylimäärässä ja/tai lisätä yleisen kaavan II reaktiokomponentti liuotetussa tai suspendoidussa muodossa liuotettuun tai suspendoituun yleisen kaavan III amiiniin. Moolisuhde yleisten kaavojen II ja III yhdisteiden välillä voi siten olla väliltä 1:1 - 1:10 ja mahdollisesti suurempikin. Yleisen kaavan IIb yhdisteen läsnäollessa voi reaktio tapahtua myös happoa sitovien aineiden, kuten kaliumkarbonaatin, soodan, trietyyliamiinin jne. läsnäollessa. Ilman happoa sitovaa ainetta saadaan tavallisesti yleisen kaavan I yhdisteiden hydrohalogenideja.

Happoadditiosuolojen muodostamiseksi yleisen kaavan I yhdisteiden kanssa ovat epäorgaaniset ja orgaaniset hapot sopivia. Sopivia happoja ovat esimerkiksi kloorivety, bromivety, naftaliinidisulfonihappo-(1,5), fosfori-, typpi-, rikki-, oksaalo-, maitto-, viini-, etikka-, salisyyli-, bentsoe-, muurahais-, propioni-, pivaliini-, dietyylietikka-, maloni-, meripihka-, pimeliini-, fumariini-, maleiini-, pmena-, sulfamiini-, fenyylipropioni-, glukoni-, askorbiini-, isonikotiini-, nikotiini-, metaanisulfoni-, p-tolueenisulfoni-, sitruuna- tai adipiinihappo. Farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat edullisia. Happoadditiosuoloja saadaan kuten tavallisesti yhdistämällä komponentit, edullisesti sopivassa laimentimessa tai dispergoimisaineessa. Tällöin saadaan normaalisti happoadditiosuoloja, jotka moolia kohti yleisen kaavan I emästä sisältävät 1 moolin happoa anionina. Tapausta varten, että R^1 on hetaryylitähde, jossa on emäksinen N-atomi, kuten esim. pyridyyliryhmä, ja/tai R^2 ja R^3 jonkun muun -NH-ryhmän kanssa muodostavat syklisen renkaan, voi suolanmuodotus johtaa myös happoadditiosuoloihin, jotka yhtä moolia kohti yleisen kaavan I emästä sisältävät 2 tai 3 moolia happoa anionina.

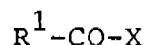
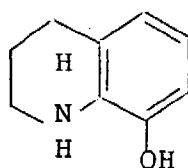
Yleisen kaavan II lähtöyhdisteet voidaan valmistaa saattamalla yleisen kaavan IV yhdisteit:



(IV)

reagoimaan epihalogeenihydriinin kanssa, edullisesti epikloorihydriinin tai epibromihydriinin kanssa. Kulloistenkin reaktioolosuhteiden mukaan syntyy tällöin yleisen kaavan II yhdiste tai yleisten kaavojen IIa ja IIb yhdisteiden seos. Syntynyt reaktiotuote voidaan eristää ja säilyttää eristettynä, kunnes se saatetaan reagoimaan yhdisteen III kanssa, mutta se voidaan myös saattaa reagoimaan edelleen eristämättä.

Yleisen kaavan IV yhdisteiden valmistamiseksi saatetaan 8-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini V reagoimaan asyloimisaineiden kanssa, joilla on yleinen kaava VI



(VI)

(V)

jossa X on halogeeni, erityisesti kloori tai bromi tai tähde $R^1-CO-O-$.

Yleisen kaavan I tetrahydrokinoliinien optisesti aktiivisia muotoja voidaan saada erottamalla vastaavat raseemiset yleisen kaavan I tetrahydrokinoliinit tavallisoin menetelmin, esim. siten, että yleisen kaavan I yhdisteen rasemaatti saatetaan reagoimaan optisesti aktiivisen hapon kanssa, sen jälkeen liitetään tähän näin saadun diastereomeerisen suolaseoksen fraktioiva ki-teyttäminen sopivasta laimentimesta tai liuottimesta, kuten esim. etanolista, ja lopuksi vapautetaan optisesti aktiivinen tetrahydrokinoliini emäksellä suolasta. Yleisen kaavan I optisesti aktiivisia yhdisteitä voidaan saada myös siten, että käytetään optisesti aktiivisia lähtöyhdisteitä IIb. Näitä optisesti aktiivisia lähtöyhdisteitä saadaan tunnetulla tavalla rasemaattiloh-

kaisulla optisesti inaktiivisista yhdisteistä IIb.

Yleisen kaavan I keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on arvokkaita farmaseuttisia ominaisuuksia. Erityisesti niillä on voimakkaita antiarrytmisiä ja verenpainetta alentavia vaikutuksia. Ne ovat sentähden sopivia esim. sydänhäiriöiden ja sydänsairauksien kuten sydämen sykkinnän epäsäännöllisyyksien hoitoon, edelleen hypertension hoitoon. Keksinnön mukaisia tetrahydrokinoliineja voidaan senvuoksi antaa ihmisille sinänsä pelkästään, sekoitettuna keskenään tai farmaseuttisissa valmisteissa, jotka aktiivisena aineosana sisältävät vaikuttavan annoksen ainakin yhtä keksinnön mukaista tetrahydrokinoliinia tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa tavallisten farmaseuttisten moitteettomien kantimien ja lisäaineiden ohella. Sopivia kantimia ovat esim. vesi, kasviöljyt, tärkkelys, gelatiinit, maitosokeri, magnesiumstearaatti, vahat, vaseliinit jne. Lisäaineina voidaan käyttää esim. kostutusaineita, hajotusaineita, säilöntäaineita jne.

Farmaseuttiset valmisteet voivat olla esim. tablettien, kapselien, vesipitoisten tai öljypitoisten liuosten tai suspensioiden, emulsioiden, dispergoituvien jauheiden tai aerosoliseosten muodossa. Farmaseuttiset valmisteet voivat yleisen kaavan I yhdisteiden ohella sisältää vielä myös yhden tai useampia muita farmaseuttisesti vaikuttavia aineita, esimerkiksi rauhoituslääkkeitä, kuten esim. luminaalia, mebrobamaattia, klooripromatsiinia ja bentsodiatsepiini-sedatiivisia aineita, kuten esim. Diazepam'ia tai klooridiatsepoksidia; verisuonien laajentajia, kuten esim. glyseriinitrinitraattia, pentaerytriitti-tetranitraattia ja Carbochromen'ia; diureettisia aineita, kuten esim. klooritiatsidia; sydäntä vahvistavia aineita, kuten esim. digitalis-valmisteita; verenpainetta alentavia aineita, kuten esim. Rauwolfia-alkanoideja ja Guanethidin'ia; keuhkoputkea laajentavia ja sympatomeettisia aineita, kuten esim. isoprenaliinia, osiprenaliinia, adreanaliinia ja efedriiniä; α -adrenergisiä salpausaineita, kuten esim. Phentolamin'ia; β -adrenergisiä salpausaineita, kuten esim. propranololia; sydänmembraania stabiloivia aineita (antiarrytmisiä aineita), kuten esimerkiksi kinidiiniä ja katekoliamiinia,

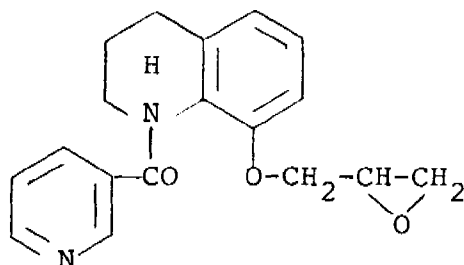
kuten noradrenaliinia.

Yleisen kaavan I yhdisteiden valmistusta valaistaan lähemmin seuraavin esimerkein:

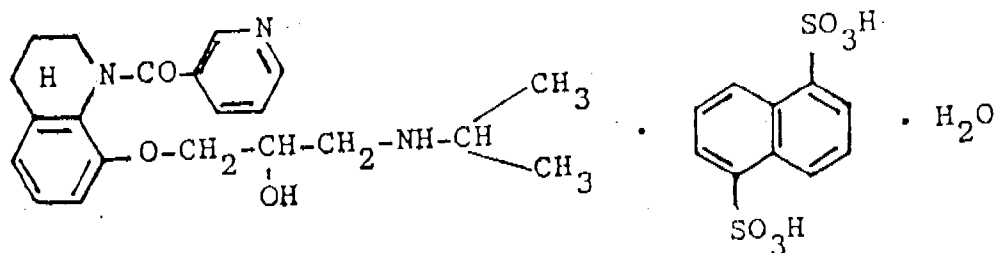
Esimerkki 1

1-nikotinoyyli-8-[(3-isopropyyliamino-2-hydroksi-propoksi)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Liuokseen, jossa on 60 ml isopropyyliamiinia 100 ml:ssa etanolia, lisätään tiputtaen ja sekoittaen 30 minuutin aikana huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 23 g 1-nikotinoyyli-8-[(2,3-epoksi-propoksi)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia, jolla on kaava:



100 ml:ssa etanolia, sekoittaen. Senjälkeen keitetään palautusjäähdyttäen 8 tuntia. Haihdutetaan liuos sitten vesisuihkutyhjössä. Jäljellejäävä öljy liuotetaan 100 ml:aan etikkaesteriä ja liuosta ravistellaan kaksi kertaa kulloinkin 30 ml:lla 2n kloorivetyhappoa. Puhdistetut kloorivetyhappoiset vesipitoiset uutteen asetetaan sitten 2n NaOH:lla pH-arvoon 11 ja uutetaan kahdesti kulloinkin 50 ml:lla etikkaesteriä. Puhdistetut etikkaesteriutteen kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Jäljelle jää kiinteä jäännös, joka kiteytetään yhden kerran uudelleen etikkaesteristä, liuotetaan sitten uudelleen etikkaesteriin ja sekoitetaan naftaliinidisulfonihappo-(1,5):n liuoksen kanssa etikkaesterissä. Naftaliini-sisulfonihappo-(1,5):n saostuva suola imusuodatetaan ja kiteytetään kahdesti uudelleen vedestä. Siten saadaan 1-nikotinoyyli-8-[(3-isopropyyliamino)-2-hydroksi-propoksi]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini-naftaliinidisulfonaatti-(1,5)monohydraattina, jolla on kaava



sp. 292°C (hajoaa)

Analyysi: (C₃₁H₃₇N₃O₁₀S₂)

Laskettu: C 55,1 H 5,5 N 6,2 O 23,7 S 9,5

Löydetty: 55,1 5,8 5,9 23,5 9,7

Saalis: 76 % teoreettisesta.

Vapaan emäksen saamiseksi naftaliinidisulfonaatti liuotetaan veteen, asetetaan vesipitoinen liuos laimennetulla NaOH:lla pH 10,5:een ja uutetaan seosta kahdesti etikkaesterillä. Sitten etikkaesteri-uutteet haihdutetaan vesisuihkutyhjössä ja jäännös kiteytetään uudelleen etikkaesteristä. Siten saadaan 1-nikotinoyyli-8-[(3-isopropyyliamino)-2-hydroksi-propoksi]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini vapaana emäksenä.

Sp. : 122°C

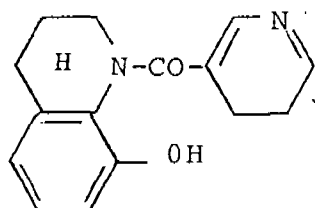
Analyysi: (C₂₁H₂₇N₃O₃)

Laskettu: C 68,3 H 7,3 N 11,4 O 13,0

Löydetty: 68,2 7,5 11,4 12,9

Lähtötuotteena käytettyä 1-nikotinoyyli-8-[(2,3-epoksi-propoksi(1)]-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia voidaan valmistaa seuraavasti:

40 g 1-nikotinoyyli-8-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia

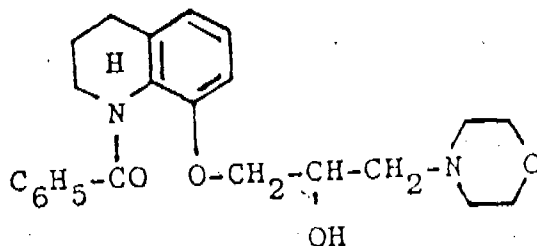


liuotetaan 300 ml:aan dimetyyliformamidia ja lisätään sitten 5°C:ssa sekoittaen 21 g kalium-tert.-butylaattia. Sekoitetaan 20 minuuttia 5°C:ssa ja lisätään sitten tässä lämpötilassa tiputtaen ja sekoittaen 66 g epikloorihydriiniä, annetaan sitten jäähtyä huoneen lämpötilaan ja sekoitetaan vielä 20 tuntia. Senjälkeen seos haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Jäljellejäänyt öljy liuotetaan vesi/tolueeniin, tolueeni-faasi erotetaan ja pestään kahdesti laimennetulla vesipitoisella NaOH:lla ja kerran vedellä, kuivataan ja haihdutetaan vesisuihkutyhjössä. Jäljelle jää kiinteä jäänös, joka suoraan voidaan saattaa reagoimaan isopropyylimiinin kanssa 1-nikotinoyyli-8- $\bar{3}$ -isopropyylimino-2-hydroksi-propoksi $\bar{7}$ -1,2,3,4-tetrahydrokinoliiniksi. Lähtötuotteena käytettyä 1-nikotinoyyli-8-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia saadaan tavalliseen tapaan saattamalla 8-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini reagoimaan nikotiinihappokloridihydrokloridin kanssa tolueenissa huoneen lämpötilassa trietyylimiinin läsnäollessa. (Sp.:122°C).

Esimerkki 2

1-bentsoyyli-8- $\bar{3}$ -morfoliini-2-hydroksi-propoksi $\bar{7}$ -1,2,3,4-tetrahydrokinoliini

Liukeseen, jossa on 1,7 g morfoliinia 10 ml:ssa etanolia, lisätään tiputtaen huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 5 g 1-bentsoyyli-8- $\bar{2}$,3-epoksipropoksi(1) $\bar{7}$ -1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia 100 ml:ssa etanolia ja kuumennetaan senjälkeen kaksi tuntia palautusjäähdyttämisen. Haihdutetaan sitten vesisuihkutyhjössä. Jäljelle jää öljy, joka jähmettyy lyhyen ajan kuluttua. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista saadaan 1-bentsoyyli-8- $\bar{3}$ -morfoliini-2-hydroksi-propoksi $\bar{7}$ -1,2,3,4-tetrahydrokinoliini, jolla on kaava:



Sp. : 120°C

Analyysi: (C₂₃H₂₈N₂O₄)

Laskettu: C 69,7 H 7,1 N 7,1 O 16,2

Löydetty: 69,5 7,3 7,2 16,0

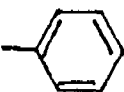
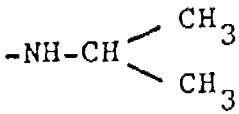
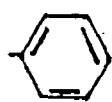
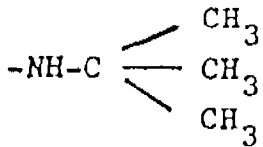
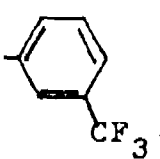
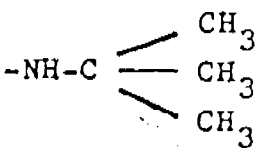
Saalis: 83 % teoreettisesta.

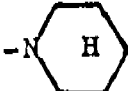
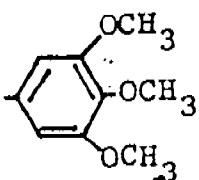
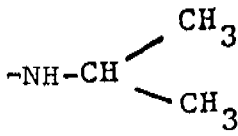
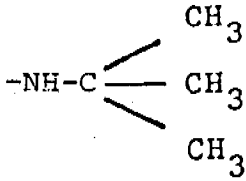
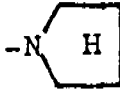
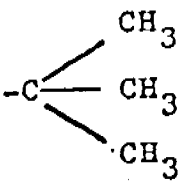
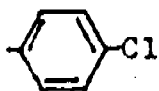
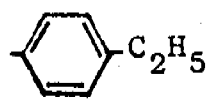
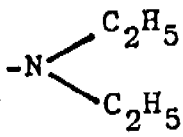
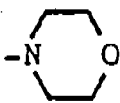
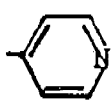
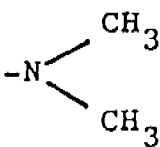
Lähtöaineena käytettyä 1-bentsoyyli-8- γ ,3-epoksipropoksi(1) γ -1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuokseen, jossa on 3 g natriumhydroksidia 350 ml:ssa vettä, liuotetaan huoneen lämpötilassa 15 g 1-bentsoyyli-8-hydroksi-1,2,3,4-tetrahydrokinoliinia.

Sen jälkeen lisätään tiputtaen huoneen lämpötilassa 6,5 g epikloorihydriiniä ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa vielä 24 tuntia. Sitten saatu sakka imusuodatetaan. Tuote voidaan ilman lisäpuhdistusta saattaa reagoimaan edelleen morfoliinin kanssa.

Esimerkkejä 1 ja 2 vastaavasti valmistettiin seuraavassa taulukossa mainitut yhdisteet:

R ¹	Y	Sp.
		155°C (hydrokloridi)
		163°C
		116°C

R^1	Y	Sp.
		110°C
$-C_4H_9(n)$	$-NH_2$	95°C
		215°C (hydrokloridi)
$-CH_3$		198°C (hydrokloridi)
$-C_5H_{11}(n)$		121°C
	$-NH-C_4H_9(n)$	182°C (hydrokloridi)
	$-NH-C_2H_5$	203°C (hydrokloridi)
		186°C (hydrokloridi)
	$-NH-C_3H_7(n)$	119°C
		194°C (hydrokloridi)
		128°C

Keksinnön mukaisten yhdisteiden antiarytmiavaikutus kokeiltiin nukutetuilla rotilla ja strofantiinimyrkytetyillä koirilla.

Koemenetelmä käytettäessä nukutettuja rottia:

Uretaani-narkoosissa olevat urosrotat (300-500 g) saivat samanaikaisesti EKG-mittauksen kanssa akonitiinia suonensisäisenä infuusiona 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Antiarytmiavaikutuksen kriteereinä olivat lisäsykäykset, kammiotiheälyöntisyys, kammiovärinä ja kuolema. Tulokset nähdään taulukossa 1.

Koemenetelmä käytettäessä strofantiinimyrkytettyjä koiria:

Nembutaali-narkoosissa olevat koirat saivat infuusiona K-strofantiinia, kunnes niillä oli pysyvä aytmiatila (3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 40 min). 10 minuuttia infuusion päättymisestä koirat saivat iv. tai id. injektiona koeyhdistettä. EKG:n normalisoituminen vähintään 10 minuutin ajaksi katsottiin positiiviseksi tulokseksi. Tulokset nähdään taulukossa 2.

Taulukko 1

Aine	Akonitiinimäärä (ug/100 g), jolla rotalle aiheutuu			
Annos 10,0 mg/kg i.v.	lisäsy- käyksiä	kammiotiheä- lyöntisyyttä	kammiovärinää	kuolema
1-nikotinoyyli-8- β -isopro- pyyliamino-2-hydroksi-pro- poksi/-1,2,3,4-tetrahydroki- nolin	7,0 $\pm$ 0,4	9,7 $\pm$ 0,8	12,4 $\pm$ 0,8	18,0 $\pm$ 1,0
Prokainamidi (vertailuaine)	4,0 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 0,5	7,2 $\pm$ 0,3	9,6 $\pm$ 0,7
Lidokaiini (vertailuaine)	4,3 $\pm$ 0,4	6,0 $\pm$ 0,6	8,0 $\pm$ 0,9	10,4 $\pm$ 0,7
Ajmaliini (vertailuaine)	3,9 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,4	7,0 $\pm$ 0,7	8,6 $\pm$ 0,9

13

Taulukko 2

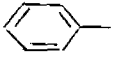
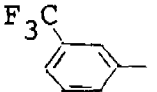
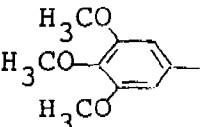
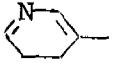
Aine	i.v.	ED (mg/kg)	i.d.
1-nikotinoyyli-8- β -iso- propyyliamino-2-hydroksi- propoksi/-1,2,3,4-tetra- hydrokinoliini	1,5		20
Ajmaliini (vertailuaine)	7,0		40

Artikkelista Journal of Medicinal Chemistry (1972), vol. 15, nro 3, s. 262 (taulukko V, yhdiste nro 49) tunnetaan 8-isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi-1.2.3.4-tetrahydrokinoliini, jolla on ilmoitettu olevan β -adrenergisiä salpausominaisuuksia. Verrattaessa tämän tunnetun yhdisteen ja keksinnön mukaisen yhdisteen, 1-nikotinoyyli-8- β -isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi-1.2.3.4-tetrahydrokinoliinin, antiarytmista vaikutusta käyttäen edellä kuvattua koemenetelmää nukutetuilla rotilla havaittiin, että akonitriinimäärät, joilla alkoi esiintyä sydämen lisäsykkeitä, olivat käytännöllisesti samat molemmilla yhdisteillä, mutta akonitiinimäärät, joilla alkoi esiintyä kammiotiheälyöntisyyttä, olivat keksinnön mukaisella yhdisteellä 15 % korkeammat, ja akonitiinimäärät, joilla esiintyi kammiovärinää, olivat keksinnön mukaisilla yhdisteillä 30,9 % korkeammat sekä kuolemaan johtavat akonitiinimäärät olivat keksinnön mukaisilla yhdisteillä jopa 42 % korkeammat kuin tunnetulla vertailuyhdisteellä. Täten keksinnön mukaisen yhdisteen antiarytmiset ominaisuudet ovat huomattavasti paremmat kuin kemialliselta rakenteeltaan läheisellä tunnetulla yhdisteellä.

Yhdisteiden antiarytminen vaikutus määritettiin myös vastaanottamattoman vaiheen (refraktääriaika) pituuden mittaamiseen perustuvalla metodiikalla. Tällöin marsun sydämen vasen eteinen irroitettiin, kiinnitettiin elinkylpyyn, jossa oli temperoitua Krebs-Henseleit-liuosta, ja rekisteröitiin sähköisen kaksoisärsyksen aiheuttamat eteissupistukset. Pienentämällä asteittain kaksoisärsyksen kahden impulssin aikaväliä määritettiin vastaanottamattomana vaiheena aikaväli, jolla kaksoisärsyksen toisen impulssin aiheuttama supistusvaste ensimmäisen kerran jäi pois. Tutkittavaa yhdistettä lisättiin kumulatiivisesti elinkylpyyn, jokaisella pitoisuudella mitattiin vastaanottamaton vaihe ja annos-vastekäyrältä (määritettynä vähintään neljästä elimestä) määritettiin ED₅₀ eli annos, jolla vastaanottamaton vaihe pieneni 50 % verrattuna lähtötilanteeseen ennen tutkittavan yhdisteen lisäämistä.

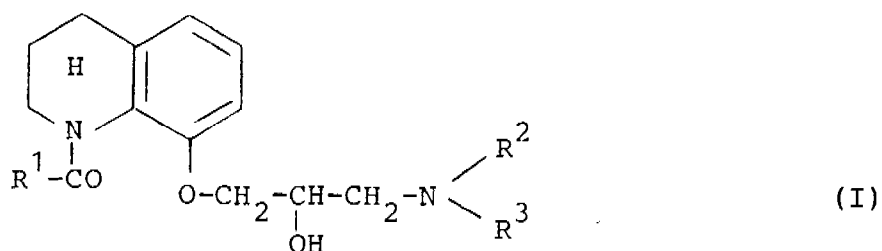
Saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 3.

Taulukko 3

Kaavan I substituenttien merkitykset			ED ₅₀ (molaarinen kons.)
R ¹	R ²	R ³	
	H	-CH(CH ₃) ₂	7,6x10 ⁻⁵
"	H	-C(CH ₃) ₃	4,9x10 ⁻⁵
	H	-C(CH ₃) ₃	6x10 ⁻⁵
	H	-CH(CH ₃) ₂	3x10 ⁻⁵
	H	-CH(CH ₃) ₂	2,5x10 ⁻⁵

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan (I) mukaisten tetrahydrokinoliinien ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa R^1 on 1-5 hiiliatomia sisältävä alkyylili, tienyyli, furyyli, pyrrolyyli, pyridyyli, fenyyli tai fenyyli, joka on mono-, di- tai trisubstitutoitu 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkyylillä, 1-3 hiiliatomia sisältävällä alkoksilla, halogeenilla tai trifluorimetyylillä, ja R^2 ja R^3 toisistaan riippumatta ovat vetyjä tai 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyyliä, tai R^2 ja R^3 yhdessä niihin sitoutuneen typpiämin kanssa muodostavat 1-piperidinyyli, 4-morfolinyyli tai 1-pyrrolidinyyli, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava (II)



jossa Z on $-\text{CH}-\text{CH}_2$ tai $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ ja Hal on halogeeni,

saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava (III)



ja saadut yhdisteet mahdollisesti muutetaan hapolla happoadditiosuolaksi.

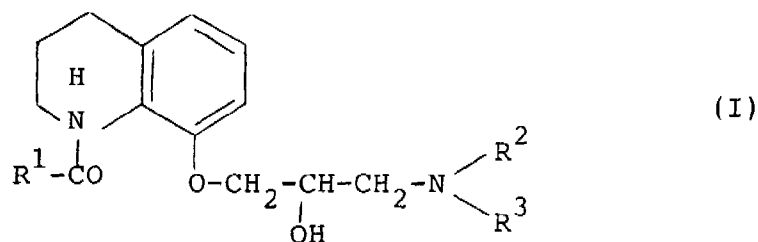
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^1 on kloorifenyyli tai fluorifenyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan (I) mukainen yhdiste,
jossa R^2 on vety ja R^3 on isopropyyli tai tert.-butyyli.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-nikotinoyyli-8-(3-
isopropyyliamino-2-hydroksipropoksi)-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini
tai sen happoadditiosuola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara tetrahydrokinoliner med formeln I:



där R^1 är en alkyl med 1 - 5 kolatomer, tienyl, furyl, pyrrolyl, pyridyl, fenyl eller en fenyl som är mono-, di- eller tri-substituerad med alkyl med 1 - 3 kolatomer, alkoxi med 1 - 3 kolatomer, halogen eller trifluormetyl, och R^2 och R^3 är oberoende av varandra väte eller alkyl med 1 - 4 kolatomer eller R^2 och R^3 bildar tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, 1-piperidiny, 4-morfoliny eller 1-pyrrolidiny, samt deras syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln (II)



där Z står för $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ eller $\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{Hal} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ och Hal är halogen, omsätts med en amin med formeln (III)



och de erhållna föreningarna eventuellt omvandlas med en syra till ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), i vilken R^1 är klorfenyl eller fluorfenyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e -

t e c k n a t därav, att man framställer en förening med formeln (I), i vilken R^2 är väte och R^3 är isopropyl eller tert.-butyl.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer 1-nikotinoyl-8-(3-isopropylamino-2-hydroxipropoxi)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin eller ett syraadditionssalt därav.