

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 923267 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 923267

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D471/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 16.07.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 16.07.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 18.01.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

17.07.1991 US 731691

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Clark, Robin D., Palo Alto, CA 94306, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Spedding, Michael, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Redfern, William Salisbury, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Dekahydro-8H-isokino(2,1-g) (1,6)naftyridiini- ja dekahydrobentso(a)pyrrolo(2,3-e)kinolitsiini johdannaisia

Dekahydro-8H-isokino(2,1-g) (1,6)naftyridin- och dekahydrobenso(a)pyrrolo(2,3-e)-kinolizinderivat

Menetelmä terapeutisesti aktiivisten dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini- ja dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinijohdannaisten valmistamiseksi

5 Keksintö koskee erilaisten dekahydro-8H-isokino-
[2,1-g][1,6]naftyridiini- ja dekahydrobentso[a]pyrrolo-
[2,3-e]kinolitsiinijohdannaisten valmistusta yksittäisinä
enantioomeereina tai niiden raseemisina tai ei-raseemisina
seoksina, jotka yhdisteet salpaavat selektiivisesti adre-
10 nergisiä α_2 -reseptoreja nisäkkäissä ja ovat sen vuoksi
käyttökelpoisia lääkkeinä sellaisten fysiologisten tilojen
hoidossa, joihin kyseinen salpaus vaikuttaa. Sellaisia
hoitoja ovat esimerkiksi verenpaineen alentaminen hyperto-
nisilla nisäkkäillä, ärtyvän suolisto-oireiston hoito,
15 verihiutaleiden aggregaation esto, hypoglykemian hoito,
urosten impotenssin lievitys, diabeteksen lievitys ja sil-
mänsisäisen paineen alentaminen.

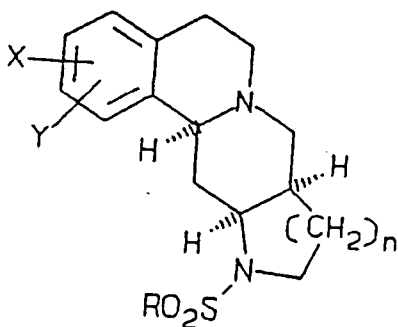
 Lisäksi yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa 1, saavat
normaaliverenpaineisilla nisäkkäillä yllättäen aikaan se-
20 lektiivisen verisuonten laajenemisen tietyissä perifeeri-
sissä verisuonissa alentamatta verenpainetta. Sen johdosta
kaavan 1 mukaiset yhdisteet ovat erityisen käyttökelpoisia
ääreisverisuonitautien hoidossa diabetes ja siitä seurauk-
sena olevat tilat, kuten esimerkiksi diabeettinen retino-
25 patia, nefropatia, neuropatia ja siihen liittyvät veren-
kiertohäiriöt, mukaan luettuina, ihovaurioiden ja nekroot-
tisten haavaumien parantamisessa sekä katkokäynnin ja
Raynaud'n taudin hoidossa.

 Tämän keksinnön mukaiset uudet yhdisteet ovat eri-
30 laisia dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini- ja
dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinijohdannaisia,
jotka ovat joko yksittäisten enantiomeerien tai niiden
raseemisten tai ei-raseemisten seosten muodossa ja jotka
ovat käyttökelpoisia adrenergisten α_2 -reseptorien antago-
35 nisteina ja ääreisverisuonitaudin hoidossa. Yhdisteitä,

jotka ovat rakenteellisesti jossakin määrin sukua niille, on kuvattu US-patenttijulkaisuissa 4 454 139, 4 550 114, 4 791 108 ja 4 886 798 sekä artikkelissa Nouveau J. Chim. 4 (1980), nro 3, 199 - 202.

5 Myös julkaisussa FI 88162 on kuvattu rakenteeltaan läheisiä dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiiniyhdisteitä. Keksinnön mukaiset dekahydro-12-sulfonyyli-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinijohdannaiset ($n = 2$) eroavat julkaisussa 88162 kuvatuista yhdisteistä siinä, että R ei ole alempi alkyyli, sykloalkyyli, fenyyli tai fenyyli-alempialkyyli; sen sijaan R on $R^1SO_2NH(CH_2)_n$. Näitä ω -substituoituja sulfonyyliamino-alkyyli-sulfonyyli-
10 ($R^1SO_2NH(CH_2)_nSO_2$)-johdannaisia ei ole kuvattu julkaisussa FI 88162. Keksinnön mukaiset dekahydro-11-sulfonyyli-bentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinijohdannaiset ($n = 1$) ovat uusia tetrasyklisiä sulfonamideja, joissa neljäs (tai alempi rengas) sisältää 5 rengasatomia ja sisältää RSO_2 -ryhmän kiinnittyneenä 5-jäsenisen renkaan (11)-typpiato-
15 miin. Ainoastaan yhdellä keksinnön mukaisten tetrasyklisten yhdisteiden neljästä mahdollisesta diastereoisomeerista on merkittävää α_2 -adrenoseptoriaktiivisuutta, ja ainoastaan tämä spesifinen isomeeri on vaatimusten kohteena.

Keksinnön kohteena on menetelmä kaavan (I) mukaisen, terapeuttisesti aktiivisten dekahydro-8H-isokino-
25 [2,1-g][1,6]naftyridiini- ja dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



(I)

jossa kumpikin substituentista X ja Y on itsenäisesti vety, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkoksyyli-ryhmä, tai X ja Y muodostavat yhdessä metyleenidioksi- tai etyleeni-1,2-dioksiryhmän;

5 R on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli-ryhmä tai ryhmä $-\text{ANHSO}_2\text{R}^1$, jossa:

A on alempi alkyleeniryhmä, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, ja

10 R^1 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli-ryhmä tai ryhmä $-\text{NR}^2\text{R}^3$, jossa kumpikin substituentista R^2 ja R^3 on itsenäisesti vety tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli-ryhmä; ja

n on 1 tai 2; edellyttäen, että kun n on 2, R ei voi olla alempi alkyyli-ryhmä.

15 Yhdisteitä (I) valmistetaan patenttivaatimuksessa 1 kuvatulla tavalla.

Yhdisteet ovat käyttökelpoisia adrenergisten α_2 -reseptorien selektiivisinä antagonisteina ja soveltuvat lisäksi erityisesti ääreisverisuonitaudin hoitoon.

20 Tässä käytettynä termi "alkyyli" tarkoittaa haaroittunutta tai haaroittumatonta, tyydytettyä, monovalenttista hiilivetyryhmää, joka sisältää 1 - 8 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, t-butyyl-, n-heksyyli- tai n-oktyyli-ryhmää tai vastaavaa.

25 Ilmaisui "alempi alkyyli" tarkoittaa haaroittunutta tai haaroittumatonta, tyydytettyä, monovalenttista hiilivetyryhmää, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, t-butyyl-, butyyli- tai n-heksyyli-ryhmää tai vastaavaa, ellei toisin ole ilmoitettu.

Ilmaisu "alempi alkoksyyli" tarkoittaa ryhmää $-\text{O}-(\text{alempi alkyyli})$, jossa alempi alkyyli on edellä esitetyn määritelmän mukainen.

35 Termi "sykloalkyyli" tarkoittaa tässä käytettynä tyydytettyä, monovalenttista, yksirenkaista hiilivetyryh-

mää, joka sisältää 3 - 8 hiiliatomia, kuten esimerkiksi syklopropyyli-, syklobutyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli-, sykloheptyyli- tai syklo-oktyyliryhmää.

5 Ilmaisui "alempi alkyleeni" tarkoittaa tässä käytettynä haaroittunutta tai haaroittumatonta, tyydytettyä, divalentista hiilivetyryhmää, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, kuten esimerkiksi metyleeni-, etyleeni-, propyleeni-, 2-metoksi-propyleeni-, 1,2-dimetyyli-propyleeni- tai heksyleeniryhmää tai vastaavaa.

10 Ilmaisut "inertti orgaaninen liuotin" ja "inertti liuotin" tarkoittavat tässä käytettyinä liuotinta, joka on inertti sen reaktion olosuhteissa, jota ilmaisun yhteydessä kuvataan [jollaisia liuottimia ovat esimerkiksi bentseeni, tolueeni, asetonitriili, tetrahydrofuraani
15 (THF), dimetyyli-formamidi (DMF), kloroformi (CHCl_3), metyleenikloridi (eli dikloorimetaani, CH_2Cl_2), dietyylieetteri, etyyliasetaatti, aseton, metyylietyyliketoni, metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli, t-butanoli, dioksaani, pyridiini ja vastaavat]. Ellei toisin ole erikseen
20 mainittu, tämän keksinnön mukaisissa reaktioissa käytettävät liuottimet ovat inerttejä liuottimia.

Termi "halogeeni" tarkoittaa tässä käytettynä fluoria, klooria, bromia tai jodia.

25 Termi "fenyyli" sulkee tässä käytettynä sisäänsä kaikki mahdolliset isomeeriset fenyyli-ryhmät, jotka mahdollisesti sisältävät yhden tai kaksi (alempi alkyyli)-, (alempi alkoksyyli)- tai halogeenisubstituenttia.

Ilmaisu "fenyyli(alempi alkyyli)" tarkoittaa tässä käytettynä edellä määritellyn kaltaiseen alempaan alkyyli-ryhmään liittynyttä fenyyli-ryhmää, joka on edellä esitetyn määritelmän mukainen.

Ilmaisu "farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola" tarkoittaa epäorgaanisia happoja, kuten esimerkiksi vetykloridihappoa, vetybromidihappoa, rikkihappoa,
35 typpihappoa, fosforihappoa ja vastaavia, tai orgaanisia

happoja, kuten esimerkiksi etikkahappoa, propionihappoa, glykoliuhappoa, palorypäleuhappoa, oksaaliuhappoa, omenahappoa, malonihappoa, meripihkahappoa, maleiiniuhappoa, fumaa-riuhappoa, viiniuhappoa, sitruunahappoa, bentsoehappoa, kaneliuhappoa, manteliuhappoa, metaanisulfoniuhappoa, etaanisulfoniuhappoa, p-tolueenisulfoniuhappoa, salisyyliuhappoa ja vastaavia, käyttäen muodostettavia suoloja, joilla säilyy vapaiden emästen biologinen teho ja ominaisuudet ja jotka eivät ole biologisesti tai muuten ei-toivottuja.

10 Ilmaisu "mahdollinen" tai "mahdollisesti" tarkoittaa sitä, että sen jälkeen kuvattava tapahtuma tai tilanne saattaa esiintyä tai olla esiintymättä ja että kuvaus käsittää sekä tapaukset, joissa mainittu tapahtuma tai tilanne esiintyy, että tapaukset, joissa sitä ei esiinny.

15 Esimerkiksi ilmaisu "mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä" tarkoittaa sitä, että fenyyli-ryhmä voi olla substituoitu tai substituoimaton ja että kuvaus sulkee sisäänsä sekä substituoimattoman että substituoitun fenyyli-ryhmän, ja ilmaisu "jota mahdollisesti seuraa vapaan emäksen muun-

20 taminen happoadditiosuolaksi" tarkoittaa sitä, että mainittu muuntaminen voidaan tehdä tai jättää tekemättä, niin että kuvattu menetelmä kuuluu keksinnön piiriin, ja keksintö sulkee sisäänsä sekä menetelmät, joissa vapaa emäs muunnetaan happoadditiosuolaksi, että menetelmät, joissa

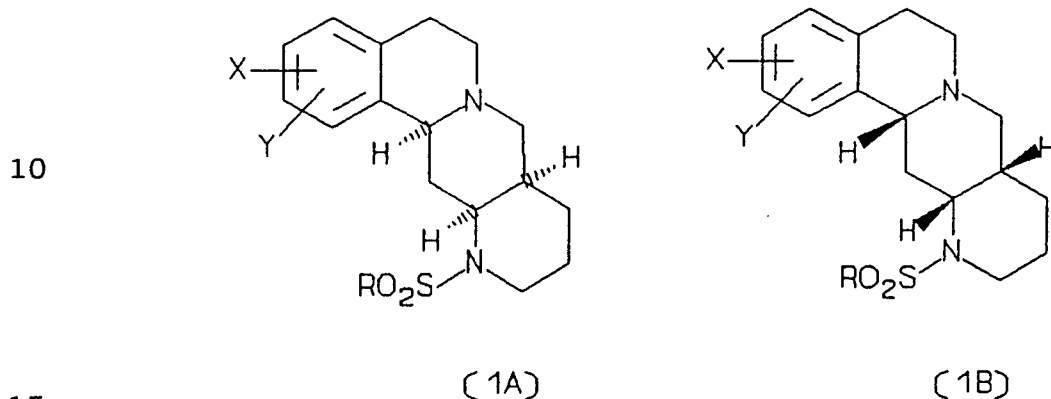
25 sitä ei tehdä.

 Termit " α " ja " β " osoittavat asymmetriseen hiili-atomiin liittyneen substituentin tarkan kemiallisen konfiguraation piirroksen mukaisessa kemiallisessa rakenteessa. " α ", jota merkitään katkoviivalla, ilmaisee kyseiseen ase-

30 maan liittyneen ryhmän sijaitsevan piirroksen mukaisen molekyylin yleisen tason alapuolella ja " β ", jota merkitään vahvennetulla viivalla, ilmaisee kyseiseen asemaan liittyneen ryhmän sijaitsevan piirroksen mukaisen molekyylin yleisen tason yläpuolella.

35 Tulisi huomata, että piirroksen mukaisessa muodossa kaavan 1 on tarkoitus edustaa sekä kaavan 1 mukaisten yh-

disteiden raseemista muotoa että eri enantiomeereja ja niiden ei-raseemisia seoksia, vaikka selvyiden vuoksi vain yksi enantiomeeri on kuvattuna. Havainnollistamisen vuoksi kaavan 1 mukaisten yhdisteiden kaksi enantiomeeria on esitetty alla kaavojen 1A ja 1B muodossa.



Keksinnön piiriin sellaisena, kuin se on kuvattu ja määritelty patenttivaatimuksissa, kuuluvat kaavan 1 mukaisten yhdisteiden raseemiset muodot samoin kuin eri enantiomeerit, jotka vastaavat kaavoja 1A ja 1B, sekä niiden ei-raseemiset seokset.

Symbolia "(+)" käytetään osoituksena eri (+)- ja (-)-isomeerien raseemisesta seoksesta. Kun kaavan 1 mukainen yhdiste on puhdas enantiomeeri, kunkin kiraalisen hiiliatomin stereokemia määritellään joko kirjaimella R tai S Cahnin, Ingoldin ja Prelogin R-S-järjestelmän mukaisesti. Tällä tavalla suhteellinen stereokemia saadaan ilmaistuksi yksiselitteisesti.

"Isomeerit" ovat eri yhdisteitä, joilla on sama molekyylikaava.

"Stereoisomeerit" ovat isomeereja, jotka eroavat toisistaan vain sen tavan suhteen, miten atomit ovat järjestyneet avaruudellisesti.

"Enantiomeerit" ovat stereoisomeeripari, jonka muodostavat isomeerit ovat toistensa peilikuvia, joita ei voida asettaa päällekkäin. Enantiomeeriparin suhteessa 1:1 muodostama seos on "raseeminen" seos.

"Diastereoisomeerit" ovat sellaisia stereoisomeereja, jotka eivät ole toistensa peilikuvia.

"Epimeerit" ovat diastereoisomeereja, jotka eroavat toisistaan vain yhden asymmetriakeskuksen konfiguraation suhteen.

Ilmaisu "hoito" kattaa tässä käytettynä taudin kaikenlaisen hoidon nisäkkäässä, erityisesti ihmisessä, ja käsittää

(i) taudin esiintymisen estämisen kohteessa, joka on altistunut taudille mutta jolla ei ole vielä diagnosoitu olevan tautia;

(ii) taudin inhibition, so. taudin kehityksen pysäyttämisen; tai

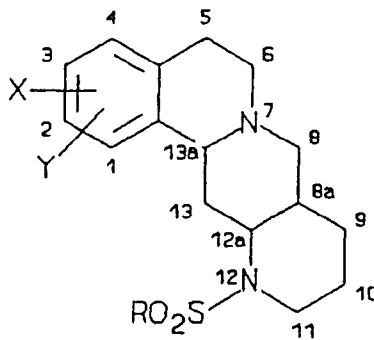
(iii) taudin lievittämisen, so. taudin regression aikaansaannin.

Ilmaisun "tautitila, jota lievitetään adrenergisten α_2 -reseptorien antagonistilla hoitamalla" on tässä käytettynä tarkoitus kattaa kaikki sellaiset tautitilat, joita tiedetään alalla yleisesti voitavan hoitaa tehokkaasti adrenergisten α_2 -reseptorien antagonistilla yleensä, sekä tautitilat, joita on todettu voitavan hoitaa tehokkaasti nimenomaan keksintömme mukaisilla adrenergisten α_2 -reseptorien antagonistilla, yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa 1. Sellaisia tautitiloja ovat korkea verenpaine hypertonisilla nisäkkäillä, ärtyvä suolisto-oireisto, verihuitaleiden aggregaatio, hypoglykemia, urosten impotenssi, korkea silmänsisäinen paine, ääreisverisuonitauti diabetes ja siitä seurauksena olevat tilat, kuten esimerkiksi diabeettinen retinopatia, nefropatia, neuropatia ja siihen liittyvät verenkiertohäiriöt, mukaan luettuina, ihovauriot ja nekroottiset haavaumat, katkokäynti ja Raynaud'n tauti.

Ilmaisu "terapeuttisesti vaikuttava määrä" tarkoittaa määrää, joka on riittävä edellä määritellyn hoidon toteuttamiseksi, kun se annetaan sellaisen hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle. Terapeuttisesti vaikuttava määrä

vaihtelee hoidettavan kohteen ja tautitilan, taudin vakavuuden ja antotavan mukaan ja ammattimies voi määrittää sen rutiininomaisesti.

Keksinnön mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat yhdisteet, joissa n on 1, ja yhdisteet, joissa n on 2. Alla kuvataan yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa n on 2, niiden nimeämisessä käytettävän numerointisysteemin havainnollistamiseksi.

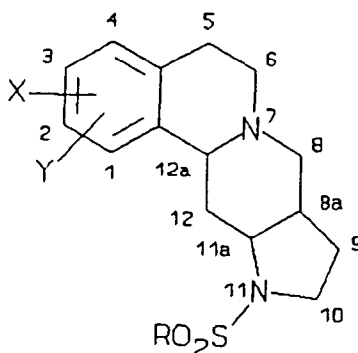


Seuraavat ovat esimerkkejä siitä, miten tyypilliset kaavan 1 mukaiset yhdisteet, joissa n on 2, nimitään:

Raseemista yhdistettä, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 2, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety ja R on ryhmä $-ANHSO_2R^1$, jossa A on propyleeniryhmä ja R^1 on metyyliiryhmä, nimitetään (+)-3-metoksi-12-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11;-12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiiniksi.

Sellaisen yhdisteen (+)-isomeeria, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 2, X ja Y muodostavat yhdessä 2,3-metyleenidioksiryhmän ja R on ryhmä $-ANHSO_2R^1$, jossa A on propyleeniryhmä ja R^1 on ryhmä $-NR^2R^3$, jossa R^2 ja R^3 ovat molemmat metyyliiryhmiä, nimitetään (8aR,12aS,13aS)-2,3-metyleenidioksi-12-[3-(N,N-dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiiniksi.

Alla kuvataan yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa n on 1, niiden nimeämisessä käytettävän numerointi-systeemin havainnollistamiseksi:



Seuraavat ovat esimerkkejä siitä, miten tyypilliset kaavan 1 mukaiset yhdisteet, joissa n on 1, nimitään:

Raseemista yhdistettä, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 1, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety ja R on ryhmä $-ANHSO_2R^1$, jossa A on propyleeniryhmä ja R^1 on metyyliiryhmä, nimitetään (+)-(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoksi-11-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a α -dekahydrobentso[a][1,6]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiiniksi.

Sellaisen yhdisteen (+)-isomeeria, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 1, X ja Y muodostavat yhdessä 2,3-metyleenidioksi ryhmän ja R on ryhmä $-ANHSO_2R^1$, jossa A on propyleeniryhmä ja R^1 on ryhmä $-NR^2R^3$, jossa R^2 ja R^3 ovat molemmat metyyliiryhmiä, nimitetään (8aR,12aS,13aS)-2,3-metyleenidioksi-11-[3-(N,N-dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiiniksi.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden joukossa edullisen ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa n on 1. Tämän ryhmän sisällä edullisen alaryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R on alempi alkyyliryhmä. Yksi tähän alaryhmään kuuluva edullinen ryhmä käsittää yhdisteet, joissa kumpikin substituentista X ja Y on itsenäisesti vety

tai alempi alkoksyyli-ryhmä tai X ja Y muodostavat yhdessä metyleenidioksi-ryhmän. Toisen tähän ryhmään sisältyvän edullisen alaryhmän muodostavat yhdisteet, joissa R on ryhmä $-\text{ANHSO}_2\text{R}^1$. Yksi tähän alaryhmään kuuluva edullinen
 5 ryhmä käsittää yhdisteet, joissa A on 2 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä ja R^1 on alempi alkyyli-ryhmä, erityisesti yhdisteet, joissa A on propyleeniryhmä, varsinkin sellaiset, joissa kumpikin substituentaista X ja Y on itsenäisesti vety tai alempi alkoksyyli-ryhmä tai X ja Y muo-
 10 dostavat yhdessä metyleenidioksi-ryhmän. Toinen tähän alaryhmään kuuluva edullinen ryhmä käsittää yhdisteet, joissa A on 2 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä ja R^1 on ryhmä $-\text{NR}^2\text{R}^3$, erityisesti yhdisteet, joissa A on propyleeniryhmä ja R^2 ja R^3 ovat molemmat metyyli-ryhmiä, varsinkin
 15 sellaiset, joissa kumpikin substituentaista X ja Y on itsenäisesti vety tai alempi alkoksyyli-ryhmä tai X ja Y muodostavat yhdessä metyleenidioksi-ryhmän.

Toisen edullisen ryhmän muodostavat yhdisteet, joissa n on 2 ja R on ryhmä $-\text{ANHSO}_2\text{R}^1$. Yksi tähän ryhmään
 20 kuuluva edullinen ryhmä käsittää yhdisteet, joissa A on 2 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä ja R^1 on alempi alkyyli-ryhmä, erityisesti yhdisteet, joissa A on propyleeniryhmä, varsinkin sellaiset, joissa kumpikin substituentaista X ja Y on itsenäisesti vety tai alempi alkoksyyli-ryhmä tai X ja Y muodostavat yhdessä metyleenidioksi-ryh-
 25 män. Toinen tähän ryhmään kuuluva edullinen ryhmä käsittää yhdisteet, joissa A on 2 - 4 hiiliatomia sisältävä alkyleeniryhmä ja R^1 on ryhmä $-\text{NR}^2\text{R}^3$, erityisesti yhdisteet, joissa A on propyleeniryhmä ja R^2 ja R^3 ovat molemmat me-
 30 tyyli-ryhmiä, varsinkin sellaiset, joissa kumpikin substituentaista X ja Y on itsenäisesti vety tai alempi alkoksyyli-ryhmä tai X ja Y muodostavat yhdessä metyleenidioksi-ryhmän.

- Tällä hetkellä edullisia yhdisteitä ovat ($\pm$)-(8aa, -11aa, 12aa)-3-metoksi-11-metaanisulfonyyli-5,6,8,8a,9,10,-11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini;
- 5 ($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-2,3-metyleenidioksi-11-metaanisulfonyyli-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini;
- ($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-3-metoksi-11-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini;
- 10 ($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-3-metoksi-11-[3-(aminosulfonyyli)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini;
- ($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-3-metoksi-11-[3-(N,N-dimetyyliamino)sulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,-12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini;
- 15 (8aR, 12aS, 13aS)-3-metoksi-12-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini;
- (8aR, 12aS, 13aS)-3-metoksi-12-[3-(N,N-dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,-13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini; ja
- (8aR, 12aS, 13aS)-3-metoksi-12-[3-(aminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-
- 20 8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini.
- 25

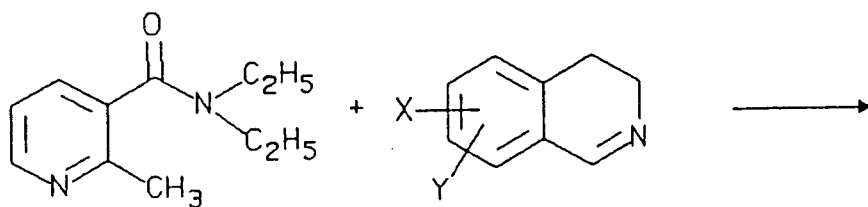
Kaavaa VII mukaisten yhdisteiden valmistus

- Raseemisia yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa n on 2, valmistetaan välituotteista, jotka vastaavat kaavaa VII ja joiden valmistusta on valaistu alla reaktio-
- 30 kaaviossa I.

Tulisi huomata, että ellei toisin ole tekstissä ilmoitettu, rakenteiden on tarkoitus kuvata raseemisia seoksia, vaikka selvyys vuoksi kaaviossa onkin esitetty vain yksi enantiomeeri.

Reaktiokaavio I

5

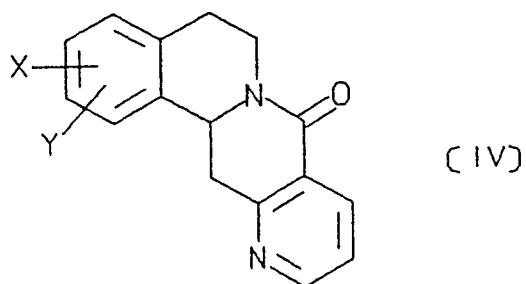


10

(II)

(III)

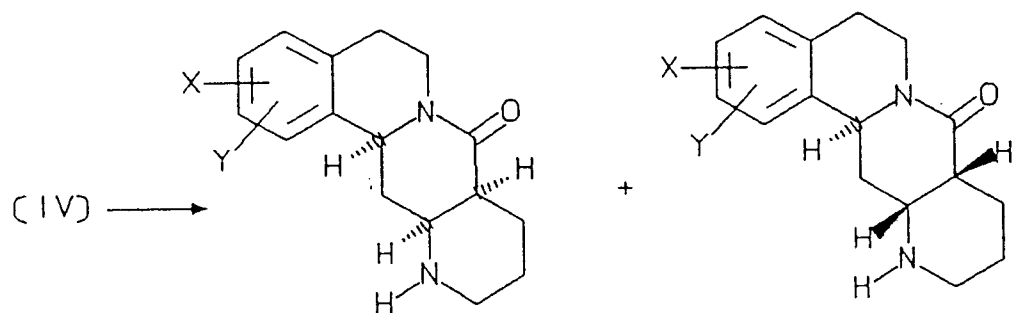
15



(IV)

20

25

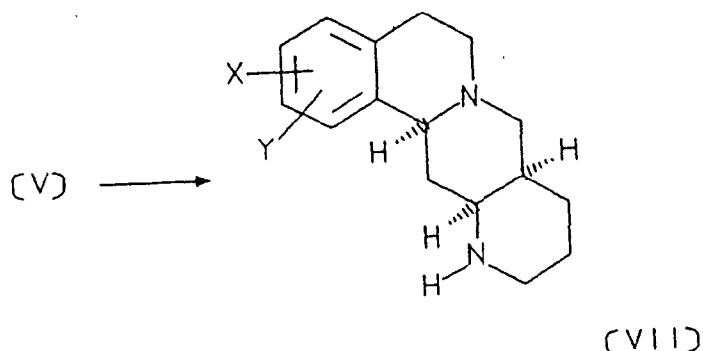


30

(V)

(VI)

35



Kaavaa IV mukaisten yhdisteiden valmistus

Välituote, joka vastaa kaavaa II, 2-metyylinikotii-
 nihappodietyyliamidi, valmistetaan artikkelissa Ber. 72 B
 (1939) 563 esitetyllä menetelmällä. Kaavan III mukaisia
 välituotteita, dihydroisokinoliineja, jotka mahdollisesti
 ovat substituoituja, valmistetaan Bischler-Napieralski-
 menetelmällä, joka on esitetty teoksessa Organic Reac-
 tions, osa VI, 1951, s. 74, syklisoimalla kaupallisesti
 saatavissa olevien, mahdollisesti substituoitujen, fenyy-
 lietyyliamiinien formamidit. Kaavan IV mukaisten yhdistei-
 den valmistamiseksi yhdisteen, joka vastaa kaavaa II, ja
 yhdisteen, joka vastaa kaavaa III, annetaan reagoida kes-
 kenään voimakkaan emäksen, esimerkiksi kalium-t-butoksi-
 din, natriumamidin, natriumtrifenyyylimetaanin, litiumdi-
 etyyliamidin tai edullisesti litiumdi-isopropyyliamidin,
 ollessa läsnä. Reaktio toteutetaan edullisesti eetteri-
 liuottimessa, esimerkiksi dietyylieetterissä, dimetoksi-
 etaanissa, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa, suunnil-
 leen lämpötilassa 0 - -50 °C, edullisesti noin -10 -
 -40 °C:ssa, reaktioajan ollessa noin 30 minuutista 4 tun-
 tiin. Di-isopropyyliamiini esimerkiksi liuotetaan eetteri-
 liuottimeen, edullisesti tetrahydrofuraaniin, ja jäähdyte-
 tään suunnilleen lämpötilaan -20 - -80 °C, edullisesti
 noin -65 °C:seen. Tähän liuokseen lisätään noin 1 mooliek-

vivalentti alkyyllilitiumia, edullisesti 1,6 M n-butyylilitiumia. Tähän jäädytettyyn liuokseen lisätään seos, joka sisältää noin 1 mooliekvivalentin kaavan II mukaista yhdistettä ja noin 1 mooliekvivalentin kaavan III mukaista yhdistettä eetteriliuottimessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa. Reaktioseoksen annetaan lämmetä noin 1 tunnin aikana suunnilleen lämpötilaan -10 - -40 °C, edullisesti noin -20 °C:seen, ja reaktio tukahdutetaan sitten hapolla, edullisesti suolahapolla. Kaavan IV mukainen tuote, (±)-5,6,13,13a-tetrahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-oni-hydrokloridi, eristetään ja puhdistetaan tavanomaisin keinoin, edullisesti uudelleen kiteyttämällä.

Kaavojen V ja VI mukaisten yhdisteiden valmistus

Happosuolana, edullisesti hydrokloridisuolana, oleva kaavan IV mukainen yhdiste hydrataan sitten inertissä liuottimessa käyttäen sopivaa heterogeenista katalysaattoria, esimerkiksi hiilikantoaineella olevaa palladiumia, platinaoksidia tai edullisesti alumiinioksidikantoaineella olevaa rodiumia, jolloin saadaan vastaava kaavojen V ja VI mukaisten diastereoisomeerien seos. Esimerkiksi kutakin grammaa kohden hydrokloridisuolan muodossa olevaa kaavan IV mukaista yhdistettä, joka on liuotettu etikkahappoon, lisätään 0,1 - 0,6 g, edullisesti noin 0,25 g, katalysaattoria, joka sisältää 5 % rodiumia alumiinioksidilla, ja seos hydrataan suunnilleen paineessa 170 - 550 kPa, edullisesti noin 340 kPa:n paineessa. Reaktio toteutetaan suunnilleen lämpötilassa 0 - 50 °C, edullisesti noin 25 °C:ssa, reaktioajan ollessa noin 24 - 72 tuntia, edullisesti noin 42 tuntia. Reaktion mentyä suurin piirtein loppuun kaavojen V ja VI mukaisten yhdisteiden seos eristetään tavanomaisin keinoin ja käsitellään kromatografisesti käyttämällä eluenttina sopivaa liuotinseosta, esimerkiksi dikloorimetaania, joka sisältää 5 - 20 % metanolia. Ensimmäisenä eluoituva komponentti on (±)-5,6,8aß,9,10,11,12,12aß,13,13aa-dekahydroisokino[2,1-g]-

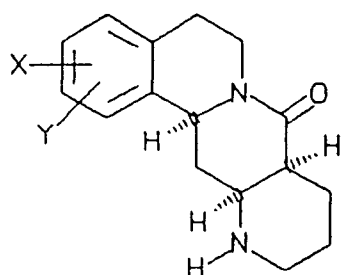
[1,6]naftyridin-8-onijohdannainen, yhdiste, joka vastaa kaavaa VI, ja toisena eluoituva komponentti on ($\pm$)-5,6,8aa,9,10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydroisokino[2,1-g]-[1,6]naftyridin-8-onijohdannainen, yhdiste, joka vastaa
 5 kaavaa V.

Kaavaa VII mukaisten yhdisteiden valmistus

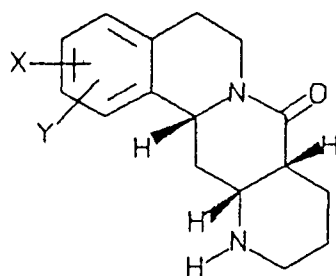
Yhdiste, joka vastaa kaavaa V, pelkistetään sitten vastaavaksi kaavan VII mukaiseksi yhdisteeksi jollakin sopivalla pelkistimellä, esimerkiksi boraanilla, trietyylioksoniumfluoriboraatilla ja sen jälkeen natriumboorihydridillä, natriumboorihydridillä karboksyylihapon ollessa läsnä tai edullisesti litiumalumiinihydridillä. Liuos, joka sisältää kaavan V mukaista yhdistettä eetteriliuottimessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa, esimerkiksi lisätään hitaasti liuokseen, joka sisältää noin 1 - 4 mooliekvivalenttia, edullisesti noin 1,5 - 2 mooliekvivalenttia, litiumalumiinihydridiä samassa eetteriliuottimessa ja jonka lämpötila on noin 25 °C. Seosta refluksoidaan sitten noin 1 - 10 tuntia, edullisesti noin 3 tuntia. Reaktio
 10 mentyä suurin piirtein loppuun ($\pm$)-5,6,8aa,9,10,11,12,-12aa,13,13aa-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini-johdannainen, yhdiste, joka vastaa kaavaa VII, eristetään ja puhdistetaan tavanomaisin keinoin, edullisesti kiteyttämällä happosuola uudelleen.

25 Kaavan V, VI tai VII mukaisten optisten isomeerien erotus

Menetelmiä kaavoja V, VI ja VII vastaavien ja niitä lähellä olevien yhdisteiden optisten isomeerien aikaansaamiseksi on esitetty US-patenttijulkaisussa 4 886 798, jonka sisältöön kokonaisuudessaan tässä viitataan. Esimerkiksi raseeminen yhdiste, joka vastaa kaavaa V, voidaan erottaa kahdeksi enantiomeeriksi, joita on kuvattu alla kaavoilla VA ja VB:



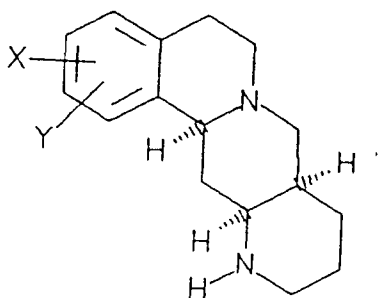
(VA)



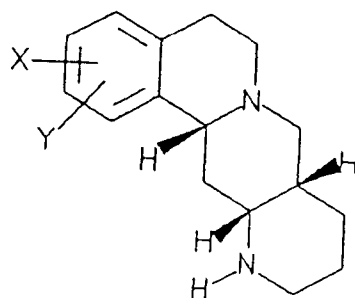
(VB)

Yksi edullinen menettelytapa kaavan VA mukaisten enantiomeerien valmistamiseksi on lisäksi esitetty US-patenttihakemuksessa 07/673 693 (tapaus nro 27 230), jonka sisältöön kokonaisuudessaan tässä viitataan. Sekä tämän patenttihakemuksen että edellä mainitun patenttihakemuksen kohteeseen ja niissä esitettyjen patenttivaatimusten määrittelymään keksintöön liittyy luovutusvelvoite samalle tutkimusorganisaatiolle.

Kaavan VA tai VB mukainen enantiomeeri pelkistetään sitten (smalla tavalla kuin edellä raseemisen yhdisteen V pelkistykseen yhteydessä kuvattiin) asianomaiseksi kaavan V mukaisen yhdisteen enantiomeeriksi, joka vastaa alla esitettyä kaavaa VIIA tai VIIB:



(VIIA)



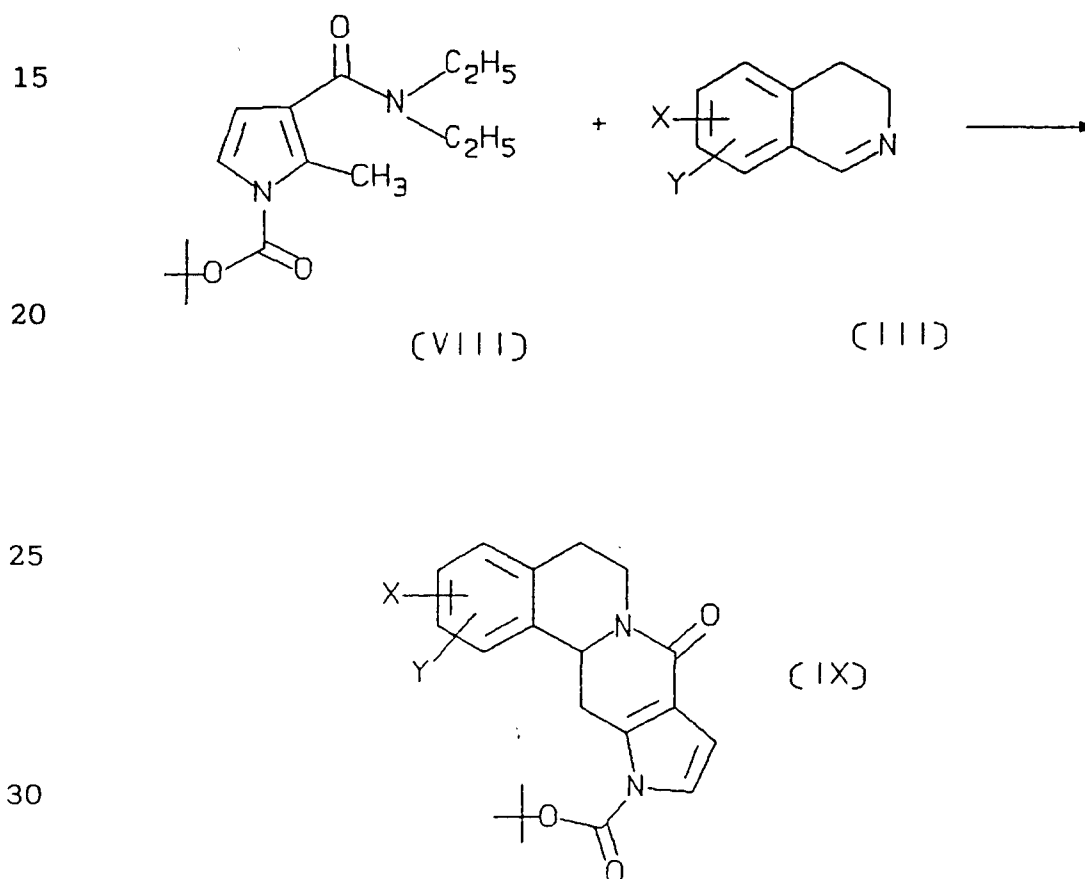
(VIIB)

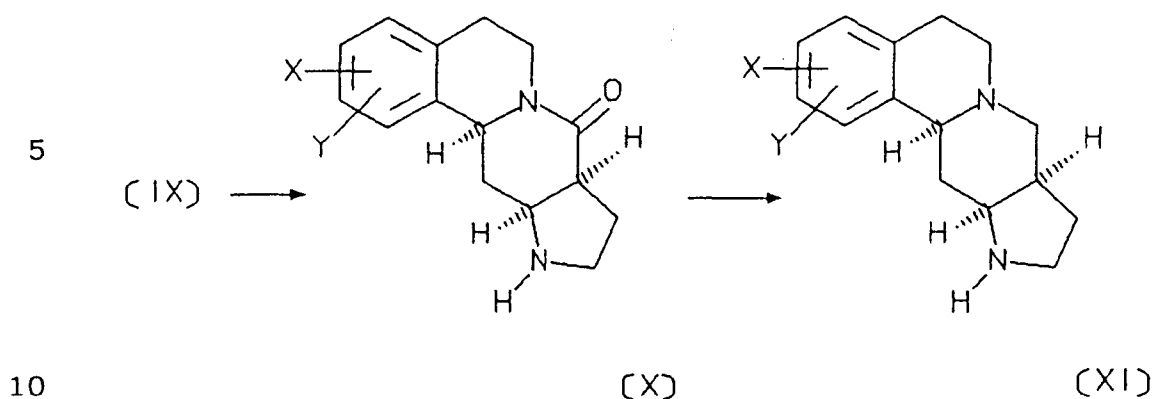
Kaavaa XI mukaisten yhdisteiden valmistus

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa n on 1, valmistetaan välituotteista, jotka vastaavat kaavaa XI ja joiden valmistusta on valaistu alla reaktiokaaviossa II.

5 Tulisi huomata, että ellei toisin ole tekstissä ilmoitettu, rakenteiden on tarkoitus kuvata raseemisia seoksia, vaikka selvyyden vuoksi kaaviossa onkin esitetty vain yksi enantiomeeri.

10 Reaktiokaavio II

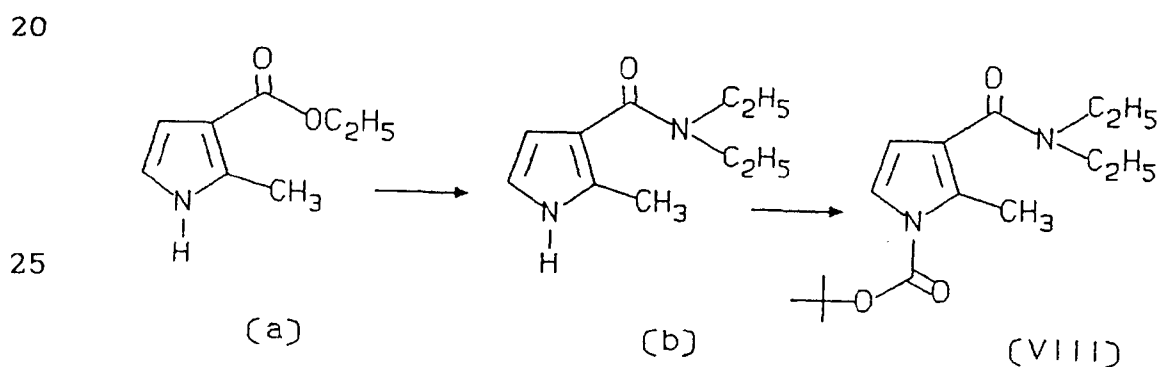




Kaavaa VIII mukaisen välituotteen valmistus

Välituote, joka vastaa kaavaa VIII, 1-(t-butoksi-
 15 karbonyyli)-2-metyylipyrroli-3-karboksyylihappodietyyli-
 amidi, valmistetaan 3-(etoksikarbonyyli)-2-metyylipyrro-
 lista alla reaktiokaaviossa III kuvatulla tavalla:

Reaktiokaavio III



Lähtöaineena käytettävä 3-(etoksikarbonyyli)-2-
 30 metyylipyrroli, joka vastaa kaavaa a, valmistetaan mene-
 telmällä, joka on esitetty artikkelissa J. Org. Chem. 49
 (1984) 3327 - 3336. Tämä aine muunnetaan artikkelissa
 Tetrahedron Letters 48 (1977) 4171 - 4174 esitetyllä mene-
 35 telmällä 2-metyylipyrroli-3-karboksyylihappodietyyliami-
 diksi, joka vastaa kaavaa b ja joka muunnetaan 1-(t-butok-

sikarbonyyli)-2-metyylipyrroli-3-karboksyylihappodietyyliamidiksi, joka vastaa kaavaa VIII, menettelytavalla, joka on esitetty artikkelissa J. Org. Chem. 46 (1981) 157 - 164.

5 Kaavan IX mukaisten yhdisteiden valmistus

Kaavaa IX vastaavan yhdisteen valmistamiseksi muodostetaan ensin kaavan VIII mukaisen yhdisteen anioni antamalla sen reagoida voimakkaan emäksen kanssa, esimerkiksi kalium-t-butoksidin, natriumamidin, natriumtrifenyyliemäksin, litiumdietyyliamidin tai edullisesti litiumdi-isopropyyliamidin kanssa. Reaktio toteutetaan edullisesti eetteriliuotuksessa, esimerkiksi dietyylietterissä, dimetoksietaanissa, dioksaanissa tai edullisimmin tetrahydrofuraanissa, suunnilleen lämpötilassa -50 - -100 °C, edullisesti noin -70 °C:ssa, reaktioajan ollessa noin 5 minuutista 1 tuntiin, edullisesti noin 30 minuuttia. Di-isopropyyliamiini esimerkiksi liuotetaan eetteriliuotukseen, edullisesti tetrahydrofuraaniin, ja jäädytetään suunnilleen lämpötilaan -60 - -80 °C, edullisesti noin -70 °C:seen. Tähän liuokseen lisätään noin 1 mooliekvivalentti alkyyllilitiumia, edullisesti 1,6 M n-butyylilitiumia. Tähän jäädytettyyn liuokseen lisätään seos, joka sisältää noin 1 mooliekvivalentin kaavan VIII mukaista yhdistettä eetteriliuotuksessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa, ja sen jälkeen noin 1 mooliekvivalentti kaavan III mukaista yhdistettä samassa liuotuksessa. Noin 5 - 60 minuutin, edullisesti noin 30 minuutin, kuluttua reaktioseoksen annetaan lämmetä noin 30 minuutin aikana suunnilleen lämpötilaan -20 - -40 °C, edullisesti noin -30 °C:seen, ja reaktio tukahdutetaan vedellä. (±)-11-(t-butoksikarbonyyli)bentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-onijohdannainen, yhdiste, joka vastaa kaavaa IX, eristetään ja puhdistetaan tavanomaisin keinoin, edullisesti kromatografisesti ja sitä seuraavalla uudelleenkiteytyksellä.

Kaavan X mukaisten yhdisteiden valmistus

Yhdiste, joka vastaa kaavaa IX, hydrataan sitten käyttäen sopivaa heterogeenista katalysaattoria, esimerkiksi hiilikantoaineella olevaa palladiumia, platinaoksidia tai edullisesti alumiinioksidikantoaineella olevaa rodiumia, jolloin saadaan vastaava kaavan X mukainen yhdiste. Esimerkiksi kutakin grammaa kohden kaavan IX mukaista yhdistettä, joka on liuotettu johonkin sopivaan liuottimeen, esimerkiksi etikkahappoon tai edullisesti etanoliin, lisätään 0,1 - 0,6 g, edullisesti noin 0,25 g, katalysaattoria, joka sisältää 5 % rodiumia alumiinioksidilla, ja seos hydrataan suunnilleen paineessa 170 - 550 kPa, edullisesti noin 280 kPa:n paineessa. Reaktio toteutetaan suunnilleen lämpötilassa 0 - 50 °C, edullisesti noin 25 °C:ssa, ja sen annetaan jatkua, kunnes vedyn kulutus lakkaa, tavallisesti noin 2 - 4 tuntia. Reaktion mentyä suurin piirtein loppuun tuote erotetaan tavanomaisella tavalla ja liuotetaan inerttiin orgaaniseen liuottimeen, edullisesti dikloorimetaaniin. Sen jälkeen lisätään ylimäärin vahvaa happoa, edullisesti trifluorietikkahappoa, t-butoksikarbonyylisuojausryhmän poistamiseksi. Reaktio toteutetaan suunnilleen lämpötilassa 0 - 50 °C, edullisesti noin 25 °C:ssa, reaktioajan ollessa noin 5 - 48 tuntia, edullisesti noin 18 tuntia. Reaktion mentyä loppuun(±)-(8aa,11aa,12aa)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-onijohdannainen, yhdiste, joka vastaa kaavaa X, erotetaan ja puhdistetaan tavanomaisin keinoin, edullisesti kromatografisesti silikageelillä.

30 Kaavan XI mukaisten yhdisteiden valmistus

Yhdiste, joka vastaa kaavaa X, pelkistetään sitten vastaavaksi kaavan XI mukaiseksi yhdisteeksi jollakin sopivalla pelkistimellä, esimerkiksi boraanilla, trietyylioksoniumfluoriboraatilla ja sen jälkeen natriumboorihydridillä, natriumboorihydridillä karboksyylihapon ollessa

lääsnä tai edullisesti litiumalumiinihydridillä. Liuos, joka sisältää kaavan X mukaista yhdistettä eetteriliuottimessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa, esimerkiksi lisätään hitaasti liuokseen, joka sisältää noin 1 - 4 mooliekvivalenttia, edullisesti noin 1,5 - 2 mooliekvivalenttia, litiumalumiinihydridiä samassa eetteriliuottimessa ja jonka lämpötila on noin 25 °C. Seosta refluksoidaan sitten noin 1 - 10 tuntia, edullisesti noin 3 tuntia. Reaktio-
 5 mentyä suurin piirtein loppuun ($\pm$)-(8a α ,11a α ,12a α)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo-
 10 [2,3-e]kinolitsiinijohdannainen, yhdiste, joka vastaa kaavaa XI, erotetaan ja puhdistetaan tavanomaisin keinoin tai se voidaan vaihtoehtoisesti käyttää seuraavassa reaktiossa tarkemmin puhdistamattomana.

15 **Kaavan X tai XI mukaisten optisten isomeerien puhdistus**

Kaavan X tai XI mukaisten yhdisteiden optiset isomeerit voidaan saada aikaan tavanomaisin resoluutiomenetelmin, esimerkiksi erottamalla (esim. jakokiteyttämällä)
 20 diastereomeeriset suolat, joita muodostuu kaavaa X tai XI vastaavan yhdisteen reagoidessa optisesti aktiivisen hapon kanssa 0 °C:n ja jakokiteytyksessä käytettävän liuottimen kiehumislämpötilan välillä olevassa lämpötilassa. Esimerkkejä optisesti aktiivisista hapoista ovat kamferi-10-sulfonihapon, 2-bromikamferi-10-sulfonihapon, kamferihapon,
 25 metoksietikkahapon, viinihapon, omenahapon, diasetyyliviihapon, pyrrolidiini-5-karboksyylihapon ja vastaavien optisesti aktiiviset muodot. Erotetut puhtaat diastereomeeriset suolat voidaan sitten hajottaa tavanomaisin keinoin, kuten esimerkiksi emäskäsittelyllä, jolloin saadaan
 30 vastaavat kaavan X tai XI mukaisten yhdisteiden optiset isomeerit.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää samankaltaisia menetelmiä kuin ne, joita käsiteltiin edellä kaavan VII

mukaisten yhdisteiden ja niitä lähellä olevien yhdisteiden optisten isomeerien valmistuksen yhteydessä.

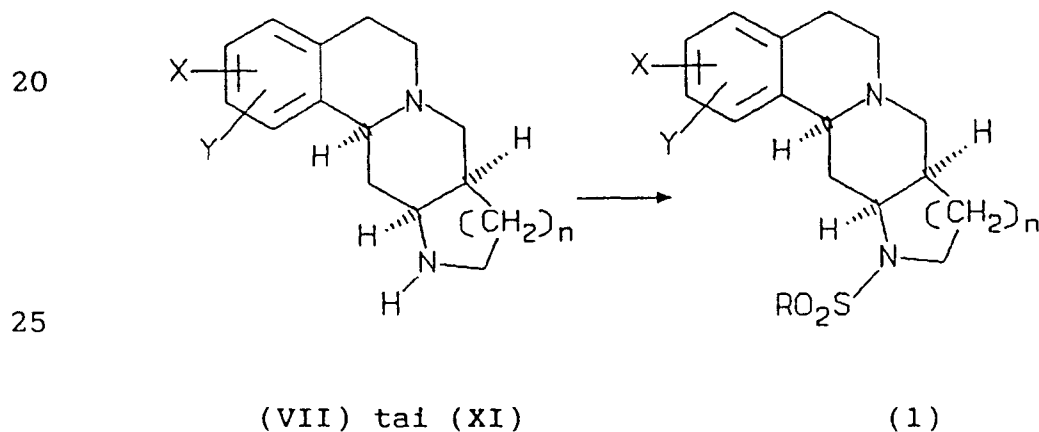
Kaavan 1 mukaisten yhdisteiden valmistus

Sellaisia kaavan 1 mukaisia yhdisteitä, joissa n on 2, valmistetaan yhdisteistä, jotka vastaavat kaavaa VII, ja kaavan 1 mukaisia yhdisteitä, joissa n on 1, valmistetaan yhdisteistä, jotka vastaavat kaavaa XI.

Sellaisten yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R on alempi alkyyli-, sykloalkyyli- tai, mahdollisesti substituoitu, fenyyli-ryhmä

Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R on alempi alkyyli-, sykloalkyyli- tai fenyyli-ryhmä, joka viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu, valmistetaan alla reaktiokaaviossa IV kuvatulla tavalla.

Reaktiokaavio IV



Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa n on 1 tai 2 ja R on alempi alkyyli-, sykloalkyyli- tai fenyyli-ryhmä, joka fenyyli-ryhmä mahdollisesti on substituoitu, valmistetaan antamalla vastaavan yksityisen yhdisteen, joka vastaa kaavaa VII tai XI, reagoida substituoidun sulfonyylihalogenidin kanssa, jonka kaava on ZSO_2R , jossa Z on kloori tai bromi ja R on alempi alkyyli-, sykloalkyyli-

5 tai fenyyli-ryhmä, joka fenyyli-ryhmä mahdollisesti on substituoitu. Kaavan ZSO_2R mukaisia sulfonyylihalogenideja on saatavissa kaupallisesti mm. yhtiöltä Aldrich Chemical Co. tai ne voidaan valmistaa Zeiglerin ja Spraguen menetelmällä, joka on esitetty artikkelissa J. Org. Chem. 16 (1951) 621.

Yhdiste, joka vastaa kaavaa VII tai XI, esimerkiksi liuotetaan inerttiin orgaaniseen liuottimeen, kuten bentseeniin, tolueeniin, etyyliasetaattiin, tetrahydrofuraniin, dietyylieetteriin, kloroformiin tai dikloorimetaniin, joka sisältää 1 - 10 mooliekvivalenttia, edullisesti noin 2 mooliekvivalenttia, epäorgaanista emästä, kuten natriumkarbonaattia, kaliumvetykarbonaattia tai vastaavaa, tai edullisesti tertiaarista orgaanista emästä, kuten pyridiiniä, N-metyylipiperidiiniä tai vastaavaa, edullisesti trietyyliamiinia. Seos jäädytetään suunnilleen lämpötilaan $-10 - +10\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, siihen lisätään noin 1 - 4 mooliekvivalenttia, edullisesti noin 1,25 mooliekvivalenttia, asianmukaisella tavalla substituoitua sulfonyylihalogenidia, jonka kaava on ZSO_2R , ja seosta sekoitetaan suunnilleen lämpötilassa $10 - 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin $25\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, noin 30 minuutista 4 tuntiin, edullisesti noin 1 tunti. Sen jälkeen lisätään jotakin inerttiä liuotinta, edullisesti dietyylieetteriä, ja yhdiste, joka vastaa kaavaa I, jossa R on alempi alkyyli-, sykloalkyyli- tai fenyyli-ryhmä, joka fenyyli-ryhmä mahdollisesti on substituoitu $\{(8a\alpha, 11a\alpha, 12a\alpha)-11-(\text{substituoitu sulfonyyli})-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a\text{-dekahydrobentso-}[a]\text{pyrrolo}[2,3-e]\text{kinolitsiinijohdannainen tai } (8a\alpha, 12a\alpha, -13a\alpha)-12-(\text{substituoi-tusulfonyyli})-5,6,8a,9,10,11,12,12a, -13,13a\text{-dekahydro-8H-isokino}[2,1-g][1,6]\text{naftyridiinijohdannainen}\}$, erotetaan ja puhdistetaan tavanomaisin keinoin, esimerkiksi kiteyttämällä happosuola uudelleen.

Sellaisten yhdisteiden vaihtoehtoinen valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa n on 2

5 Muita menetelmiä sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa n on 2, on esitetty US-patenttijulkaisussa 4 791 108, jonka sisältöön kokonaisuudessaan tässä viitataan.

Kaavan 1 mukaisten yhdisteiden edullinen valmistustapa

10 Edullinen menettelytapa kaavan V, VA tai VB mukaisen yhdisteen tai kaavan X mukaisen yhdisteen tai sen enantiomeerin muuntamiseksi vastaavaksi kaavan 1 mukaiseksi yhdisteeksi, jossa n on 1 tai 2, käsittää yhdisteen V tai VA tai yhdisteen X tai sen enantiomeerin reaktion ensin asianmukaisella tavalla substituoidun sulfonyylihalogenidin kanssa, jonka kaava on ZSO_2R , ja näin muodostetun laktaamin pelkistämisen sen jälkeen, jolloin saadaan yhdiste, joka vastaa kaavaa 1. Tämä reaktiosarja on esitetty yksityiskohtaisemmin US-patenttihakemuksessa 07/673 693 (tapaus nro 27 230) ja US-patenttijulkaisussa 4 960 891, joiden sisältöön kokonaisuudessaan tässä viitataan.

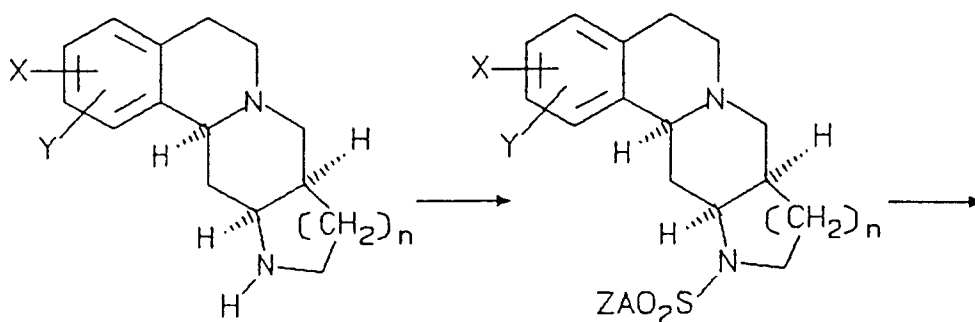
Sellaisten yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R on ryhmä $-ANHSO_2R^1$

25 Yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R on ryhmä $-ANHSO_2R^1$, jossa Z on kloori tai bromi ja A, R^1 , X, Y ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, valmistetaan alla reaktiokaaviossa V kuvatulla tavalla.

Reaktiokaavio V

5

10

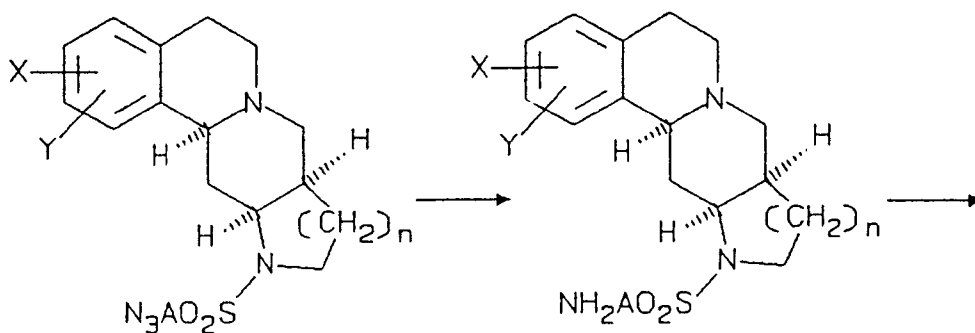


(VII) tai (XI)

(XII)

15

20

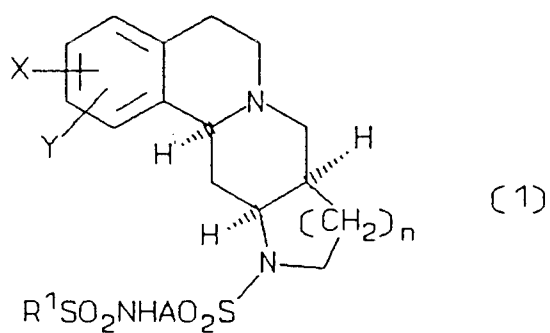


(XIII)

(XIV)

25

30



(1)

Kaavan XII mukaisten yhdisteiden valmistus

Ensimmäisessä vaiheessa yhdisteen, joka vastaa kaavaa VII tai XI, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on $ZASO_2Z$, jossa A ja Z ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia. Reaktio toteutetaan edellä esitetyn kaltaisessa inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti dikloorimetaanissa, noin 1 - 10 mooliekvivalentin, edullisesti noin 2 mooliekvivalentin, edellä esitetyn kaltaista epäorgaanista emästä tai tertiaarista orgaanista emästä, edullisesti trietyyliamiinia, ollessa läsnä. Seos jäähdytetään suunnilleen lämpötilaan $-10 - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$, edullisesti noin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, ja siihen lisätään noin 1 - 4 mooliekvivalenttia, edullisesti noin 1,1 mooliekvivalenttia, asianmukaisella tavalla substituotua halogeenialkyyilisulfonyylihalogenidia, jonka kaava on $ZASO_2Z$. Seosta sekoitetaan noin 5 - 60 minuuttia, edullisesti noin 30 minuuttia. Reaktion mentyä suurin piirtein loppuun vastaava kaavan XII mukainen tuote $\{(8a\alpha, 11a\alpha, 12a\alpha)\text{-}11\text{-(}\omega\text{)-halogeenialkyyilisulfonyyli}\text{-}5, 6, 8, 8a, 9, 10, 11, 11a, 12, 12a\text{-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2, 3-e]kinolitsiinijohdannainen tai (}8a\alpha, 12a\alpha, 13a\alpha\text{)-}12\text{-(}\omega\text{)-halogeenialkyyilisulfonyyli}\text{-}5, 6, 8a, 9, 10, 11, 12, 12a, 13, 13a\text{-dekahydro-8H-isokino[2, 1-g][1, 6]naftyridiinijohdannainen}\}$ eristetään ja puhdistetaan tavanomaisin keinoin, edullisesti kromatografisesti ja kiteyttämällä happosuola, edullisesti hydrokloridisuola, sen jälkeen uudelleen.

Kaavan XIII mukaisten yhdisteiden valmistus

Vapaan emäksen muodossa olevan yhdisteen, joka vastaa kaavaa XII, annetaan sitten reagoida alkalimetalliatsidin kanssa, jolloin saadaan vastaava kaavan XIII mukainen yhdiste. Kaavan XII mukaisen yhdisteen annetaan yleensä reagoida noin 1 - 5 mooliekvivalentin, edullisesti noin 2 mooliekvivalentin, kanssa alkalimetalliatsidia, edullisesti natriumatsidia, katalyyttisen määrän alkalimetallijodidia, edullisesti natriumjodidia, ollessa läsnä. Reak-

tio toteutetaan aprottisessa polaarissa liuotuksessa, edullisesti dimetyyliformamidissa, suunnilleen lämpötilassa 50 - 120 °C, edullisesti noin 80 °C:ssa, reaktioajan ollessa noin 5 - 48 tuntia, edullisesti noin 18 tuntia.

5 Reaktion mentyä suurin piirtein loppuun kaavan XIII mukainen tuote $\{(8aa,11aa,12aa)-11-(\omega\text{-atsidoalkyyilisulfonyyli})-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a\text{-dekahydrobentso}[a]\text{pyrrolo}[2,3\text{-e}]\text{kinolitsiini johdannainen tai } (8aa,12aa,13aa)-12-(\omega\text{-atsidoalkyyilisulfonyyli})-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a\text{-dekahydro-8H-isokino}[2,1\text{-g}][1,6]\text{naftyridiini johdannainen}\}$

10 eristetään tavanomaisin keinoin ja käytetään edullisesti seuraavassa reaktiossa tarkemmin puhdistamattomana.

Kaavan XIV mukaisten yhdisteiden valmistus

Yhdiste, joka vastaa kaavaa XIII, pelkistetään siten jollakin sopivalla pelkistimellä, esimerkiksi boraa-

15 nilla, natriumboorihydridillä karboksyylihapon ollessa läsnä tai litiumalumiinihydridillä, tai edullisesti hydrataan happamissa olosuhteissa käyttäen sopivaa heterogeenistä katalysaattoria, esimerkiksi alumiinioksidikantoaineella olevaa rodiumia, platinaoksidia tai edullisesti

20 hiilikantoaineella olevaa palladiumhydroksidia, jolloin saadaan vastaava kaavan XIV mukainen yhdiste. Esimerkiksi kutakin grammaa kohden kaavan XIII mukaista yhdistettä, joka on liuotettu etanolin ja vetykloridihapon seokseen,

25 lisätään 0,1 - 0,6 g, edullisesti noin 0,4 g, katalysaattoria, joka sisältää palladiumhydroksidia hiilellä, ja seos hydrataan suunnilleen paineessa 170 - 550 kPa, edullisesti noin 340 kPa:n paineessa. Reaktio toteutetaan suunnilleen lämpötilassa 0 - 50 °C, edullisesti noin

30 25 °C:ssa, ja reaktioajan ollessa noin 1 - 12 tuntia, edullisesti noin 3 tuntia. Reaktion mentyä suurin piirtein loppuun kaavan XIV mukainen yhdiste $\{(8aa,11aa,12aa)-11-(\omega\text{-aminoalkyyilisulfonyyli})-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a\text{-dekahydrobentso}[a]\text{pyrrolo}[2,3\text{-e}]\text{kinolitsiini johdannainen tai } (8aa,12aa,13aa)-12-(\omega\text{-aminoalkyyilisulfonyyli})-$

35

5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-
[1,6]naftyridiini johdannainen} eristetään ja puhdistetaan
tavanomaisin keinoin, edullisesti kromatografisesti ja
kiteyttämällä happosuola, edullisesti hydrokloridisuola,
5 sen jälkeen uudelleen.

Kaavan 1 mukaisen yhdisteen valmistus

Yhdisteen, joka vastaa kaavaa XIV, annetaan sitten
reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on ZSO_2R^1 , jossa Z
ja R^1 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia. Reak-
tio toteutetaan edellä esitetyn kaltaisessa inertissä or-
gaanisessa liuottimessa, edullisesti dikloorimetaanissa,
noin 1 - 10 mooliekvivalentin, edullisesti noin 2 mooliek-
vivalentin, edellä esitetyn kaltaista epäorgaanista emästä
tai tertiaarista orgaanista emästä, edullisesti trietyyli-
amiinia, ollessa läsnä. Seosta pidetään suunnilleen läm-
pötilassa 0 - 30 °C, edullisesti noin 0 °C:ssa, kun R^1 on
alkyyli-ryhmä, ja edullisesti noin 25 °C:ssa, kun R^1 on ryh-
mä $-NR^2R^3$, ja siihen lisätään noin 1 - 4 mooliekvivalent-
tia, edullisesti noin 1,1 mooliekvivalenttia, asianmukai-
sella tavalla substituotua yhdistettä, jonka kaava on
20 ZSO_2R^1 . R^1 :n ollessa alkyyli-ryhmä seosta sekoitetaan noin
5 - 60 minuuttia, edullisesti noin 30 minuuttia. R^1 :n ol-
lessa ryhmä $-NR^2R^3$ seosta sekoitetaan noin 12 - 72 tuntia,
edullisesti noin 18 tuntia. Reaktion mentyä suurin piir-
tein loppuun vastaava kaavan 1 mukainen tuote
25 {(8aa,11aa,12aa)-11-[ω-(substituoitu sulfonyyliamino)al-
kyyli-sulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydro-
bentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini johdannainen tai
(8aa,12aa,13aa)-12-[ω-(substituotusulfonyyliamino)alkyy-
30 li-sulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-
isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini johdannainen} eristetään ja
puhdistetaan tavanomaisin keinoin, edullisesti kromatogra-
fisesti ja kiteyttämällä happosuola, edullisesti maleiini-
happosuola, sen jälkeen uudelleen.

Sellaisten yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R^1 on ryhmä $-NH_2$

Sellaisen kaavan 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on ryhmä $-NH_2$, kaavan XIV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida ensin yhdisteen kanssa, jonka kaava on ZSO_2NHR^2 , jossa Z on edellä esitetyn määritelmän mukainen ja R^2 on t-butyyliryhmä. Vastaavasti sellaisen kaavan 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^1 on ryhmä $-NHR^3$, kaavan XIV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida ensin yhdisteen kanssa, jonka kaava on $ZSO_2NR^2R^3$, jossa Z ja R^3 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^2 on t-butyyliryhmä. Reaktio toteutetaan samalla tavalla kuin edellä tapauksessa, jossa R^1 oli ryhmä $-NR^2R^3$. Reaktion mentyä suurin piirtein loppuun tuotetta käsitellään trifluorietikkahapolla suunnilleen lämpötilassa 0 - 50 °C, edullisesti noin 25 °C:ssa, noin 6 - 48 tuntia, edullisesti noin 18 tuntia. Reaktion mentyä suurin piirtein loppuun kaavan 1 mukainen tuote, jossa R^1 on ryhmä $-NH_2$ tai $-NHR^3$ {(8aa,11aa,12aa)-11-(ω -aminosulfonyyliaminoalkyyli)sulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinijohdannainen tai (8aa,12aa,13aa)-12-(ω -aminosulfonyyliaminoalkyyli)sulfonyyli)-5,6,8a,9,10,-11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinijohdannainen} eristetään ja puhdistetaan tavanomaisin keinoin, edullisesti kromatografisella käsittelyllä ja sitä seuraavalla uudelleenkiteytyksellä.

Yhdisteiden eristys ja puhdistus

Tässä kuvattujen yhdisteiden ja välituotteiden eristys ja puhdistus voidaan haluttaessa toteuttaa millä tahansa sopivalla erotus- tai puhdistusmenettelyllä, kuten esimerkiksi suodattamalla, uuttamalla, kiteyttämällä, pylväskromatografiakäsittelyllä, ohut- tai paksukerroskromatografiakäsittelyllä, preparatiivisella pien- tai suurpainekromatografiakäsittelyllä tai näiden menettelytapojen yhdistelmällä. Tarkka kuva sopivista erotus- ja eristysme-

nettelyistä voidaan saada tutustumalla jäljempänä annettuihin esimerkkeihin. Voitaisiin tietysti käyttää myös muita vastaavia erotus- tai eristysmenetelmiä.

5 **Kaavan 1 mukaisten yhdisteiden enantiomeerien erotus**

Niiden menettelytapojen lisäksi, joita on käsitelty edellä kaavan 1 mukaisten yhdisteiden yksityisten enantiomeerien valmistuksen yhteydessä, kaavan 1 mukaisten yhdisteiden enantiomeereja voidaan saada aikaan myös tavanomaisin resoluutiomenetelmin, esimerkiksi erottamalla (esim. jakokiteyttämällä) diastereomeeriset suolat, joita muodostuu kaavaa 1 vastaavan raseemisen yhdisteen reagoidessa optisesti aktiivisen hapon kanssa, kuten esimerkiksi sellaisen hapon kanssa, joita on käsitelty edellä kaavan X ja
10 XI mukaisten yhdisteiden optisten isomeerien erotuksen yhteydessä.

Kaavan 1 mukaisten yhdisteiden suolat

Yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa 1, voidaan muuntaa vastaaviksi happoadditiosuoloiksi niissä läsnä olevien
20 tertiääristen typpiatomien ansiosta.

Muunto toteutetaan käsittelemällä yhdiste vähintään stökiometrisellä määrällä asianmukaista happoa, kuten esimerkiksi vetykloridihappoa, vetybromidihappoa, rikkihappoa, typpihappoa, fosforihappoa tai vastaavaa tai orgaanista happoa, kuten etikkahappoa, propionihappoa, glykolihappoa, palorypälehappoa, oksaalihappoa, omenahappoa, malonihappoa, meripihkahappoa, maleiinihappoa, fumaarihappoa, viinihappoa, sitruunahappoa, bentsoehappoa, kanelihappoa, mantelihappoa, metaanisulfonihappoa, etaanisulfonihappoa, p-tolueenisulfonihappoa, salisyylihappoa tai
25 vastaavaa. Tyypillisesti vapaa emäs liuotetaan inerttiin orgaaniseen liuottimeen, kuten esimerkiksi dietyylieetteriin, etyyliasetaattiin, kloroformiin, etanoliin, metanoliin tai vastaavaan, ja happo lisätään samanlaisessa liuottimessa. Lämpötila pidetään alueella 0 - 50 °C. Tulokse-
30

na oleva suola saostuu spontaanisti tai se voidaan saada erottumaan liuoksesta poolittomamman liuottimen avulla.

Kaavan 1 mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan muuntaa vastaaviksi vapaiksi emäksiksi käsittelemällä suola vähintään stökiometrisellä määrällä sopivaa emästä, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumhydroksidia, kaliumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia, ammoniakkia tai vastaavaa.

Edulliset menetelmät

Yhteenvetona voidaan todeta, keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa viimeinen vaihe on seuraavanlainen:

1. Menetelmä sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa kumpikin substituentaista X ja Y on itsenäisesti vety, hydroksyyli-ryhmä, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliryhmä, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkoksyyli-ryhmä tai halogeeni tai X ja Y muodostavat, kun ne ovat liittyneet vierekkäisiin hiiliatomeihin, yhdessä metyleeni-dioksi- tai etyleeni-1,2-dioksiryhmän; R on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliryhmä, 3 - 8 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli-ryhmä, fenyyli- tai fenyyli(alempi alkyyliryhmä), joka fenyyli-ryhmä voi mahdollisesti olla substituoitu yhdellä tai kahdella substituentilla, jona/joina tulevat kysymykseen halogeenit sekä 1 - 4 hiiliatomia sisältävät alemmat alkyyliryhmät, tai ryhmä $-ANHSO_2R^1$, jossa

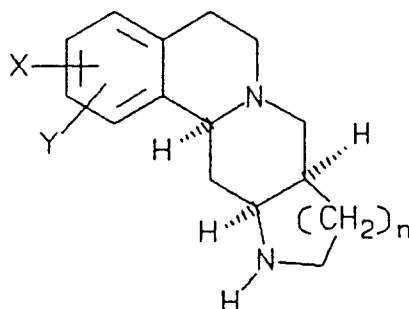
A on alempi alkyleeniryhmä, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, ja

R^1 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliryhmä tai ryhmä $-NR^2R^3$, jossa kumpikin substituentaista R^2 ja R^3 on itsenäisesti vety tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliryhmä tai ne muodostavat yhdessä sykloalkyyli-ryhmän, joka sisältää 3 - 8 hiiliatomia; ja

n on 1 tai 2;

sisältää

(a) kaavaa



(VII) tai (XI)

vastaavan yhdisteen reaktion yhdisteen kanssa, jonka kaava on ZSO_2R , jossa R on alempi alkyyli-, sykloalkyyli- tai fenyyli-ryhmä, joka fenyyli-ryhmä mahdollisesti on substituoitu, ja Z on kloori tai bromi; tai

(b) vapaan emäksen muodossa olevan kaavan 1 mukaisen yhdisteen reaktion hapon kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan aikaansaamiseksi; tai

(c) kaavan 1 mukaisen yhdisteen happoadditiosuolan reaktion emäksen kanssa vastaavan vapaan emäksen aikaansaamiseksi; tai

(d) kaavan 1 mukaisen yhdisteen happoadditiosuola muuntamisen toiseksi kaavan 1 mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Vaihtoehtoisesti menetelmä sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R on ryhmä $-ANHSO_2R^1$, jossa

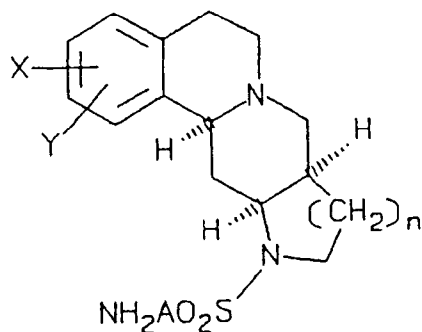
A on alempi alkyleeniryhmä, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, ja R^1 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyli-ryhmä tai ryhmä $-NR^2R^3$, jossa kumpikin substituentista R^2 ja R^3 on itsenäisesti vety

tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyyliryhmä
tai ne muodostavat yhdessä sykloalkyyyliryhmän, joka
sisältää 3 - 8 hiiliatomia;

käsittää kaavaa

5

10



(XIV)

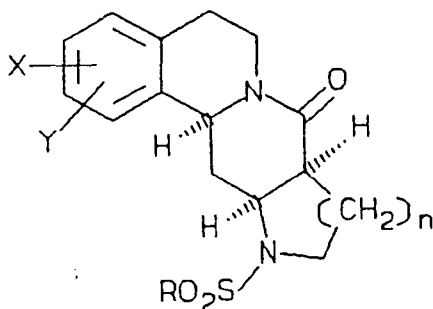
15

jossa A, X, Y ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien
mukaisia, vastaavan yhdisteen reaktion yhdisteen kanssa,
jonka kaava on ZSO_2R^1 , jossa R^1 ja Z ovat edellä esitetty-
jen määritelmien mukaisia.

20

3. Vaihtoehtoisesti menetelmä kaavan 1 mukaisten
yhdisteiden valmistamiseksi käsittää kaavaa

25



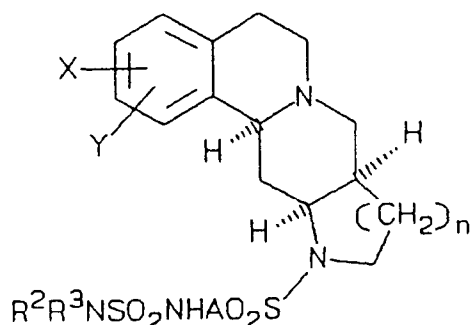
30

jossa n, R, X ja Y ovat edellä esitettyjen määritelmien
mukaisia, vastaavan yhdisteen reaktion sopivan pelkistimen
kanssa, edullisesti natriumboorihydridin kanssa, booritri-
fluoridieteraatin ollessa läsnä.

4. Vaihtoehtoisesti menetelmä kaavan 1 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää kaavaa

5

10



jossa R^2 on tertiaarinen butyyyliryhmä ja n , A , R^3 , X ja Y ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, vastaavan yhdisteen reaktion trifluorietikkahapon kanssa.

15

Käyttökelpoisuus ja anto

Yleinen käyttökelpoisuus

20

25

30

Yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa 1, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on havaittu olevan arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia ja tavanomaisissa laboratoriokokeissa on käynyt erityisesti ilmi, että ne salpaavat selektiivisesti adrenergisiä α_2 -reseptoreja. Nämä yhdisteet ja niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset ovat siis käyttökelpoisia α_2 -reseptoreihin liittyvien fysiologisten ilmiöiden säätelyssä verén-paineen alentaminen hypertonisilla nisäkkäillä, ärtyvän suolisto-oireiston hoito, verihiutaleiden aggregaation esto, hypoglykemian hoito, urosten impotenssin lievittäminen, sokeritaudin lievittäminen ja silmänsisäisen paineen alentaminen mukaan luettuina. Lisäksi kaavan 1 mukaiset yhdisteet soveltuvat ääreisverisuonitaudin hoitoon diabetes ja siitä seurauksena olevat tilat, kuten esimerkiksi diabeettinen retinopatia, nefropatia, neuropatia ja siihen liittyvät verenkiertohäiriöt, mukaan luettuina, sekä katkokäynnin ja Raynaud'n taudin hoitoon. Myös nekroottiset

ihovauriot ja niitä lähellä olevat ihosairaudet reagoivat sellaiseen hoitoon.

Testaus

Antagonistinen vaikutus adrenergisten α_2 -reseptorien suhteen määritetään *in vitro* Arunlakshnan ja Schildtin menetelmällä, joka on esitetty artikkelissa Br. J. Pharmacol. Chemother. 14 (1959) 48 - 58. Vaihtoehtoisesti sellainen aktiivisuus voidaan osoittaa menetelmällä, joka on esitetty artikkelissa J. M. Caroon et al., J. Med. Chem. 25 (1982) 666.

Verihiutaleiden aggregaation inhibitio määritetään *in vitro* Bornin turbidimetrisellä menetelmällä [Born, J. Physiol. 162 (1962) 67].

Silmänsisäistä painetta alentava vaikutus osoitetaan/~~osoitetaan~~ *in vivo* R. A. Mosesin menetelmällä (R. A. Moses, Tr. Am. Acad. Opth. and Otol. 1962, tammi-helmikuu, 88 - 95).

Urosten impotenssia lievittävä vaikutus osoitetaan *in vivo* tavalla, jota ovat kuvanneet P. Sodersten, D. A. Dammassa ja E. R. Smith, Hormones and Behavior 8 (1977) 320 - 334.

Ärtyvää suolisto-oireistoa lievittävä vaikutus osoitetaan testillä, joka on muunnos Machtin ja Barba-Gosen menetelmästä [D. T. Macht ja J. Barba-Gose, J. Amer. Pharm. Ass. 20 (1931) 558].

Yhdisteiden verenpainetta alentava vaikutus voidaan määrittää tajuissaan olevilla, spontaanisti hypertonisilla rotilla, joille on asennettu pysyvä valtimokatetri, *in vivo* -testillä, joka on esitetty artikkelissa V. Popovic ja P. Popovic, J. Applied Physiol. 15 (1960) 727 - 728, tai sen muunnoksella.

Selektiivinen verisuonia laajentava vaikutus osoitetaan *in vivo* W. S. Redfernin et al. kehittämällä julkaisemattomalla menetelmällä.

Perifeerinen selektiivisyys osoitetaan menetelmillä, jotka on esitetty artikkeleissa Koss ja Christensen, Naunyn-Schniedeberg's Arch. Pharmac. 307 (1979) 45 - 50; Beridge et al., Br. J. Pharmac. 78 (1983) 507 - 515; ja Gadie et al., Br. J. Pharmac. 83 (1984) 707 - 712.

Yleinen antaminen

Käytettäessä tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä edellä mainittujen tilojen hoitamiseen vaikuttavien yhdisteiden ja tässä kuvattujen suolojen antaminen voi tapahtua millä tahansa adrenergisten α_2 -reseptorien antagonistien antoon hyväksytyllä tavalla, joihin kuuluvat peroraalinen, parenteraalinen ja muut systeemiset antotiet. Voidaan käyttää mitä tahansa farmaseuttisesti hyväksyttävää tapaa, joihin kuuluvat kiinteät, puolikiinteät ja nestemäiset annostusmuodot, kuten esimerkiksi tabletit, peräpuikot, pillerit, kapselit, pulverit, nesteet, suspensiot ja vastaavat, edullisesti tarkkojen annosten antamiseen yhdellä kertaa soveltuvia annostusyksikkömuotoja tai pitkään tai kontrolloidusti vaikuttavaa aineosaa vapauttavia annostusmuotoja, jotka soveltuvat yhdisteen pitkäaikaiseen antamiseen ennalta määrätyllä nopeudella. Koostumukset sisältävät tyypillisesti jotakin tavanomaista kantaja- tai täyteainetta ja kaavan 1 mukaista vaikuttavaa yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja voivat lisäksi sisältää muita lääkeaineita, farmaseuttisia aineita, kantaja-aineita, adjuvantteja jne.

Seuraavat valmistukset ja esimerkit valaisevat keksintöä, mutta niiden ei ole tarkoitus rajoittaa keksinnön piiriä.

30

Valmistus 1

(±)-5,6,13,13a-tetrahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-onihydrokloridin ja sitä lähellä olevien, yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa IV A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa IV, jossa X ja Y ovat vetyjä

35

Di-isopropyliamiini (28 ml) ja tetrahydrofuraani (150 ml) jäähdytettiin lämpötilaan -65 °C ja liuokseen li-

sättiin 1,6 M n-butyylilitiumia (125 ml). Tulokseksi saatuun liuokseen lisättiin liuos, joka sisälsi 3,4-dihydroisokinoliinia (16,2 g) ja 2-metyylinikotiinihappodietyyliamidia (38,4 g) tetrahydrofuraanissa. Seoksen annettiin
 5 lämmitä lämpötilaan -20 °C, ja siihen lisättiin sitten 3 N suolahappoa (600 ml) ja sen jälkeen vettä (200 ml). Seos tehtiin emäksiseksi NH₄OH:lla ja uutettiin kahdesti eetterillä. Eetteriuuttoliuokset yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin
 10 jäi jäännös, joka liuotettiin metanoliin, ja liuokseen lisättiin vedetöntä HCl:a eetterissä. Lisättiin asetonia (50 ml) ja seoksen annettiin seistä yön yli. Kiteinen tuote kerättiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 34 g
 15 (±)-5,6,13,13a-tetrahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-onihydrokloridia, sp. 220 - 222 °C.

B. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa IV, jossa X ja Y vaihtelevat

Vastaavasti korvaamalla 3,4-dihydroisokinoliini kaavan III mukaisilla yhdisteillä
 20 6-metoksi-3,4-dihydroisokinoliini,
 6,7-dimetoksi-3,4-dihydroisokinoliini,
 5,8-dimetoksi-3,4-dihydroisokinoliini,
 6,7-metyleenidioksi-3,4-dihydroisokinoliini ja
 6,7-(etyleeni-1,2-dioksi)-3,4-dihydroisokinoliini
 25 ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 1A mukaista menettelytapaa valmistettiin seuraavat yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa IV:
 (±)-3-metoksi-5,6,13,13a-tetrahydroisokino[2,1-g][1,6]-naftyridin-8-onihydrokloridi, sp. 244 - 246 °C;
 30 (±)-3-metoksi-5,6,13,13a-tetrahydroisokino[2,1-g][1,6]-naftyridin-8-onihydrokloridi, sp. 115 - 116 °C;
 (±)-2,3-dimetoksi-5,6,13,13a-tetrahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-onihydrokloridi, sp. 238 - 240 °C;
 (±)-1,4-dimetoksi-5,6,13,13a-tetrahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-onihydrokloridi;
 35

(±)-2,3-metyleenidioksi-5,6,13,13a-tetrahydroisokino-
[2,1-g][1,6]naftyridin-8-onihydrokloridi, sp. 177 -
179 °C, ja

(±)-2,3-(etyleen-1,2-dioksi)-5,6,13,13a-tetrahydroiso-
5 kino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-oni.

Valmistus 2

(±)-5,6,8aa,9,10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydroisoki-
no[2,1-g][1,6]naftyridin-8-onin (V) ja (±)-
5,6,8aß,9,10,11,12,12aß,13,13aa-dekahydroisokino-
10 [2,1-g][1,6]naftyridin-8-onin (VI) ja niitä lähellä
olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaa-
voja V ja VI

A. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavoja V
ja VI, joissa X ja Y vaihtelevat

15 Seosta, joka sisälsi edellä valmistuksessa 1 kuva-
tulla tavalla valmistettua (±)-5,6,13,13a-tetrahydroiso-
kino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-onihydrokloridia (30 g) ja
5 % Rh-Al₂O₃-katalysaattoria (7,5 g) etikkahapossa
(300 ml), hydrattiin 42 tuntia paineessa 340 kPa. Kataly-
20 saattori poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin
alennetussa paineessa. Jäännökselle suoritettiin partitio
dikloorimetaanin ja NH₄OH:n vesiliuoksen kesken, dikloori-
metaanikerros erotettiin ja liuotin poistettiin alennetus-
sa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti si-
25 likageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania, joka
sisälsi 5 - 20 % metanolia. Ensimmäisenä eluoitunut kompo-
nentti oli (±)-5,6,8aß,9,10,11,12,12aß,13,13aa-dekahydro-
isokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-oni (VI; 9,7 g), sp. 105 -
106 °C. Toisena eluoitunut komponentti oli (±)-5,6,8aa,-
30 9,10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydroisokino[2,1-g][1,6]nafty-
ridin-8-oni (V; 11,0 g), sp. 91 - 92 °C.

B. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavoja V
ja VI, joissa X ja Y ovat kumpikin erikseen vety
tai metoksyyliryhmä tai yhdessä metyleenidioksi-
35 tai etyleenidioksiryhmä

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla (±)-
5,6,13,13a-tetrahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-oni-

hydrokloridi muilla kaavan IV mukaisilla yhdisteillä, jotka oli saatu esimerkiksi valmistuksessa 1B kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 2A mukaista menettelytapaa.

5 **C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavoja V ja VI, joissa X ja Y vaihtelevat**

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla ($\pm$)-5,6,13,13a-tetrahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-oni-
 10 hydrokloridi muilla kaavan IV mukaisilla yhdisteillä, jotka on saatu esimerkiksi valmistuksessa 1C kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 2A mukaista menettelytapaa.

Valmistus 3

($\pm$)-5,6,8aa,9,10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinin ja sitä lähellä
 15 olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa VII

A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa VII, jossa X ja Y ovat vetyjä

20 Liuos, joka sisälsi valmistuksessa 2 kuvatulla tavalla valmistettua ($\pm$)-5,6,8aa,9,10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-onia (V; 9,6 g) tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisättiin hitaasti liuokseen, joka sisälsi litiumalumiinihydridiä (2,5 g) tetra-
 25 hydrofuraanissa (75 ml). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin ja refluksoitiin 3 tuntia ja se jäähdytettiin ja käsiteltiin perätysten vedellä (2,5 ml), 15-%:isella natriumhydroksidilla (2,5 ml) ja vedellä (7,5 ml). Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 8,8 g
 30 ($\pm$)-5,6,8aa,9,10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiiniä (VII) paksuna öljynä. Öljy liuotettiin etanoliin ja liuokseen lisättiin vedetöntä HCl:a eetterissä, jolloin liuoksesta kiteytyi dihydrokloridisuo-
 la, sp. 290 - 295 °C.

B. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa VII , jossa X ja Y ovat kumpikin erikseen vety tai metoksyyliryhmä tai yhdessä metyleenidioksi- tai etyleenidioksiryhmä

5 Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla ($\pm$)-
5,6,8aa,9,10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydroisokino[2,1-g]-
[1,6]naftyridin-8-oni muilla kaavan V mukaisilla yhdis-
teillä, jotka oli saatu esimerkiksi valmistuksessa 2B ku-
vatulla tavalla, ja noudattamalla edellä kuvatun valmis-
10 tuksen 3A mukaista menettelytapaa.

C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa VII, jossa X ja Y vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla ($\pm$)-
5,6,8aa,9,10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydroisokino[2,1-g]-
15 [1,6]naftyridin-8-onihydrokloridi muilla kaavan V mukai-
silla yhdisteillä, jotka on saatu esimerkiksi valmistuk-
sessa 2C kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä kuva-
tun valmistuksen 3A mukaista menettelytapaa.

Valmistus 4

20 (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-5,6,8a,9,10,11,12,12a,-
13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridii-
nin ja (8aS, 12aR,13aR)-3-metoksi-5,6,8a,9,10,11,-
12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naf-
tyridiinin sekä niitä lähellä lähellä olevien yh-
25 disteiden valmistus, jotka vastaavat kaavoja VIIA
ja VIIB

Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavoja VIIA
ja VIIB, joissa X on 3-asemassa sijaitseva metok-
syyliryhmä ja Y on vety

30 A. Liuosta, joka sisälsi ($\pm$)-3-metoksi-5,6,8aa,9,-
10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyri-
din-8-onia, kaavan V mukaista yhdistettä (1,95 g), ja (R)-
(+)- α -metyylibentsyyli-isosyanaattia (1,0 g) dikloorime-
taanissa (50 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 mi-
35 nuuttia. Liuotin poistettiin sitten alennetussa paineessa
ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä

tehdn useita kromatografisia käsittelyjä keskinkertaisessa paineessa ja käyttäen eluenttina etyyliasetaatia, joka sisälsi 5 % metanolia. Ensimmäisenä eluoitunut yhdiste oli (8aS,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(1-R-fenetyyliaminokarbonyyli)-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydroisokino[2,1-g]-[1,6]naftyridin-8-oni, sp. 198 - 199 °C, $[\alpha]_D^{25} = +36,5^\circ$ (CDCl₃), jota seurasi (8aR,12aR,13aR)-3-metoksi-12-(1-R-fenetyyliaminokarbonyyli)-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-oni, sp. 220 - 221 °C, $[\alpha]_D^{25} = -11,4^\circ$ (CHCl₃).

B. Liuos, joka sisälsi (8aS,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(1-R-fenetyyliaminokarbonyyli)-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyridin-8-onia (11,5 g) tetrahydrofuraanissa (50 ml), lisättiin hitaasti liuokseen, joka sisälsi litiumalumiinihydriä (2,0 g) tetrahydrofuraanissa (75 ml). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin ja refluksoitiin 2 tuntia, ja se jäähdytettiin ja käsiteltiin perätysten vedellä (2,5 ml), 15-%:isella natriumhydroksidilla (2,5 ml) ja vedellä (7,5 ml). Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 8,8 g (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(1-R-fenetyyliaminokarbonyyli)-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiiniä vaahtona. Vaahtoa käytettiin seuraavassa reaktiossa sellaisenaan ilman lisäpuhdistusta.

Liuosta, joka sisälsi (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(1-R-fenetyyliaminokarbonyyli)-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiiniä (10,5 g) natrium-n-butoksidin 2 N butanoliliuoksessa (125 ml), refluksoitiin 4 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen lisättiin vettä ja liuos tehtiin happamaksi 2 N suolahapolla. Liuos pestiin sitten etyyliasetaatilla, ja vesifaa-si tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin vielä dikloorimetaanilla. Uttoliuoksesta poistettiin sitten liuotin alennetussa paineessa ja jäännös käsiteltiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania, joka sisälsi 10 - 20 % meta-

nolia, jolloin saatiin (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-5,6,8a,-
9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]-
naftyridiiniä, yhdistettä, joka vastaa kaavaa VIIA, sp.
125 - 127 °C, $[\alpha]_D^{25} = -150,7^\circ$ (CHCl₃).

- 5 **D. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavoja
VIIA ja VIIB, joissa X ja Y ovat kumpikin erikseen
vety tai metoksyyliryhmä tai yhdessä metyleenidiok-
siryhmä**

Vastaavasti korvaamalla (±)-3-metoksi-5,6,8aa,9,-
10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydroisokino[2,1-g][1,6]naftyri-
10 din-8-oni muilla kaavan V mukaisilla yhdisteillä, jotka
valmistetaan esimerkiksi valmistuksessa 2B kuvatulla ta-
valla, ja noudattamalla edellä kuvattujen valmistusten 4A,
4B ja 4C mukaisia menettelytapoja valmistettiin seuraavat
15 yhdisteet, jotka vastaavat kaavoja VIIA ja VIIB:
(8aS,12aR,13aR)-3-metoksi-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-
dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini, sp. 125 -
127 °C, $[\alpha]_D^{25} = +154,5^\circ$ (CHCl₃);

- 20 **E. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavoja
VIIA ja VIIB, joissa X ja Y vaihtelevat**

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla (±)-3-me-
toksi-5,6,8aa,9,10,11,12,12aa,13,13aa-dekahydroisokino-
[2,1-g][1,6]naftyridin-8-oni muilla kaavan V mukaisilla
yhdisteillä, jotka on valmistettu esimerkiksi valmistuk-
25 sessa 2B kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä kuva-
tun valmistuksen 4A, 4B ja 4C mukaisia menettelytapoja.

Valmistus 5

2-metyylipyrroli-3-karboksyylihappodietyyliamidin valmistus

- 30 Liuokseen, joka sisälsi dietyyliamiinia (1,6 ml)
tolueenissa (30 ml), lisättiin 2 M trimetyyli-alumiinia
(7,5 ml) ja seosta sekoitettiin 20 minuuttia. Tähän seok-
seen lisättiin 2-metyylipyrroli-3-karboksyylihapon etyyli-
esteriä (1,53 g) ja reaktioseosta refluksoitiin yön yli.
35 Seos jäähdytettiin, tehtiin happamaksi suolahapon 2 N ve-
siliuoksella ja uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla ja

kolmesti dikloorimetaanilla. Yhdistetyistä uuttoliuoksista poistettiin liuotin alennetussa paineessa, ja jäännökselle tehtiin flash-kromatografiakäsittely silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaatti-heksaaniseosta (3:1), jolloin saatiin 1,5 g 2-metyylipyrroli-3-karboksyylihappodietyyliamidia, sp. 120 - 121 °C.

Valmistus 6

1-(t-butoksikarbonyyli)-2-metyylipyrroli-3-karboksyylihappodietyyliamidin valmistus

Liuokseen, joka sisälsi 2-metyylipyrroli-3-karboksyylihappodietyyliamidia (3,6 g) asetonitriilissä, lisättiin di(t-butyyl)karbonaattia (4,76 g) ja 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,10 g). Seosta sekoitettiin 1 tunti, siihen lisättiin vettä ja tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännökselle tehtiin flash-kromatografiakäsittely silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaatti-heksaaniseosta (2:3), jolloin saatiin 1,5 g 1-(t-butoksikarbonyyli)-2-metyylipyrroli-3-karboksyylihappodietyyliamidia öljynä.

Valmistus 7

(±)-11-(t-butoksikarbonyyli)-5,6,8,11,12,12a-heksahydro-3-metoksibentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-onin ja sitä lähellä olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa IX

A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa IX, jossa X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä ja Y on vety

Di-isopropyyliamiini (2,8 ml, 20 mmol) ja tetrahydrofuraani (75 ml) jäähdytettiin lämpötilaan -70 °C ja liuokseen lisättiin 2,5 M n-butyylilitiumia (12,5 ml, 20 mmol). Tulokseksi saatuun liuokseen lisättiin liuos, joka sisälsi 1-(t-butoksikarbonyyli)-2-metyylipyrroli-3-karboksyylihappodietyyliamidia (4,2 g, 15 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml), ja seosta sekoitettiin noin 3 minuuttia. Tähän seokseen lisättiin 6-metoksi-3,4-dihydro-

isokinoliinia (2,9 g, 18 mmol) tetrahydrofuraanissa (10 ml). Seosta sekoitettiin noin 30 minuuttia lämpötilassa -70 °C ja sen annettiin sitten lämmetä noin 30 minuutin aikana lämpötilaan -30 °C. Lisättiin vettä (100 ml) ja seos uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiuuttoliuokset yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin jäi jäännös, jolle tehtiin flash-kromatografiakäsittely silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaatti-heksaaniseosta (1:3), jolloin saatiin 3 g öljyä. Tämä öljy kiteytettiin dietyylieetteristä, jolloin saatiin (±)-11-(t-butoksikarbonyyli)-5,6,8,11,12,12a-heksahydro-3-metoksibentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-onia, sp. 121 - 122 °C.

B. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa IX, jossa X ja Y ovat yhdessä 2,3-metyleenidioksiryhmä

Vastaavasti korvaamalla 6-metoksi-3,4-dihydroisokinoliini 6,7-metyleenidioksi-3,4-dihydroisokinoliinilla, jonka valmistus on esitetty valmistuksessa 1B, ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 7A mukaista menettelytapaa valmistettiin seuraava yhdiste, joka vastaa kaavaa IX:

(±)-11-(t-butoksikarbonyyli)-5,6,8,11,12,12a-heksahydro-2,3-metyleenidioksibentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-oni, sp. 171 - 172 °C.

C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa IX, jossa X ja Y vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla 6-metoksi-3,4-dihydroisokinoliini muilla kaavan III mukaisilla yhdisteillä ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 7A mukaista menettelytapaa.

Valmistus 8

(±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-onin ja sitä lähellä olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa X

A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa X, jossa X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä ja Y on vety

Seosta, joka sisälsi ($\pm$)-11-(t-butoksikarbonyyli)-5,6,8,11,12,12a-heksahydro-3-metoksibentso[a]pyrrolo-[2,3-e]kinolitsin-8-onia (15 g), joka oli valmistettu valmistuksessa kuvatulla tavalla, ja 5 % Rh-Al₂O₃-katalysaattoria (3,5 g) etanolissa (200 ml), hydrattiin noin 4 tuntia paineessa 280 kPa. Katalysaattori poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja liuokseen lisättiin trifluorietikkahappoa (15 ml). Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia, ja sen jälkeen suoritettiin partitio dikloorimetaanin ja NH₄OH:n vesiliuoksen kesken, dikloorimetaanikerros erotettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania, joka sisälsi 1 % ammoniumhydroksidia ja 10 % metanolia, jolloin saatiin ($\pm$)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo-[2,3-e]kinolitsin-8-onia (X), sp. 98 - 99 °C.

B. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa X, jossa X ja Y ovat yhdessä 2,3-metyleenidioksiryhmä

Vastaavasti korvaamalla ($\pm$)-11-(t-butoksikarbonyyli)-5,6,8,11,12,12a-heksahydro-3-metoksibentso[a]pyrrolo-[2,3-e]kinolitsin-8-oni ($\pm$)-11-(t-butoksikarbonyyli)-5,6,8,11,12,12a-heksahydro-2,3-metyleenidioksibentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-onilla, joka valmistetaan esimerkiksi valmistuksessa 7B kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 8A mukaista menettelytapaa valmistettiin seuraava yhdiste, joka vastaa kaavaa X: ($\pm$)-(8aa,11aa,12aa)-2,3-metyleenidioksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-oni, sp. 175 - 176 °C.

C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa X, jossa X ja Y vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla ($\pm$)-11-(t-butoksikarbonyyli)-5,6,8,11,12,12a-heksahydro-3-metoksibentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-oni muilla kaavan IX mukaisilla yhdisteillä, jotka on valmistettu esimerkiksi valmistuksessa 7C kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 8A mukaista menettelytapaa.

Valmistus 9

10 ($\pm$)-(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,-11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinin ja sitä lähellä olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa XI

15 **A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa XI, jossa X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä ja Y on vety**

Liuos, joka sisälsi valmistuksessa 8 kuvatulla tavalla valmistettua ($\pm$)-(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoksi-5,6,8,-8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-onia (X; 7,6 g) tetrahydrofuraanissa (125 ml), lisättiin hitaasti liuokseen, joka sisälsi litiumalumiinihydridiä (1,0 g) tetrahydrofuraanissa (100 ml). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin ja refluksoitiin 3 tuntia, ja se jäähdytettiin ja käsiteltiin perätysten vedellä
25 (2,5 ml), 15-%:isella natriumhydroksidilla (2,5 ml) ja vedellä (7,5 ml). Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin ($\pm$)-(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoksi-5,6,-8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia öljynä. Öljy käytettiin seuraavassa reaktiossa ilman lisäpuhdistusta.
30

B. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa XI, jossa X ja Y ovat yhdessä 2,3-metyleenidioksyryhmä

Vastaavasti korvaamalla ($\pm$)-(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-oni ($\pm$)-(8a α ,11a α ,12a α)-2,3-mety-
35

leenidioksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso-
[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-onilla, joka valmistetaan
esimerkiksi valmistuksessa 8B kuvatulla tavalla, ja nou-
dattamalla edellä kuvatun valmistuksen 9A mukaista menet-
telytapaa valmistettiin seuraava yhdiste, joka vastaa kaa-
vaa XI:

(±)-(8aa,11aa,12aa)-2,3-metyleenidioksi-5,6,8,8a,9,10,11,-
11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini.

C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa
XI, jossa X ja Y vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla (±)-
(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-de-
kahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsin-8-oni muilla kaa-
van X mukaisilla yhdisteillä, jotka on valmistettu esimer-
kiksi valmistuksessa 8C kuvatulla tavalla, ja noudattamal-
la edellä kuvatun valmistuksen 9A mukaista menettelytapaa.

Valmistus 10

(±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-(3-klooripropaani-
sulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydro-
bentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinin ja sitä lähel-
lä olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat
kaavaa XII

A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa XII,
jossa A on propyleeniryhmä, X on 3-asemassa sijait-
seva metoksyyliryhmä, Y on vety, Z on kloori ja n
on 1

Liuos, joka sisälsi valmistuksessa 9 kuvatulla ta-
valla valmistettua (±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-5,6,8,-
8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]ki-
nolitsiinia (XI; 7,2 g) ja trietyyliamiinia (7 ml) dikloor-
rimetaanissa (150 ml), jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C ja
siihen lisättiin 3-klooripropaanisulfonyylikloridia
(5,5 g) dikloorimetaanissa (50 ml). Pantiin merkille ekso-
terminen reaktio. Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin 30
minuuttia lämpötilassa 0 °C ja se pestiin sitten laimealla

ammoniumhydroksidilla. Dikloorimetaanikerros erotettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluentina etyyliasetaatte-heksaaniseosta (1:1), jolloin saatiin

5 (±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-(3-klooripropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia, yhdistettä, joka vastaa kaavaa XII, jossa n on 1, öljynä.

10 B. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa XII, jossa A on propyleeniryhmä, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety, Z on kloori ja n on 2

Vastaavasti korvaamalla (±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini (±)-(8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-

15 5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-[1,6]naftyridiinillä, joka valmistetaan esimerkiksi valmistuksessa 4 kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 10A mukaista menettelytapaa valmistettiin seuraava yhdiste, joka vastaa kaavaa XII, jossa n on 2:

20 (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(3-klooripropaanisulfonyyli)-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-[1,6]naftyridiini öljynä, joka muunnettiin etanoli-eetteriseoksessa hydrokloridisuolaksi vedettömällä vetykloridilla käsittelemällä, jolloin saatiin (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(3-klooripropaanisulfonyyli)-5,6,8a,9,10,11,-

25 12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinihydrokloridia, sp. 203 - 205 °C,

30 $[\alpha]_D = +28,7^\circ$ (c = 0,55, CH₃OH).

C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa XII, jossa n on 1 ja A, X, Y ja Z vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla mahdollisesti (±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,-

35 12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiininiraseemisilla kaavan XI mukaisilla yhdisteillä, jotka on valmis-

tettu esimerkiksi valmistuksessa 9 kuvatulla tavalla, tai kaavan XI mukaisten yhdisteiden yksityisillä enantiomeereilla, ja korvaamalla mahdollisesti 3-klooripropaanisulfonyylikloridi asianmukaisella halogeenialkyyylisulfonyylihalogenidilla, jonka kaava on $ZASO_2Z$, jossa Z on kloori ja A 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyleeniryhmä, ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 10A mukaista menettelytapaa.

D. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa XII, jossa n on 2 ja A, X, Y ja Z vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla ($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini asianmukaisella raaseemisella kaavan VII mukaisella yhdisteellä, jotka on valmistettu esimerkiksi valmistuksessa 3 kuvatulla tavalla, tai yksityisellä kaavan VIIA tai VIIB mukaisella enantiomeerilla, joka on valmistettu esimerkiksi valmistuksessa 4 kuvatulla tavalla, ja mahdollisesti korvaamalla 3-klooripropaanisulfonyylikloridi asianmukaisella halogeenialkyyylisulfonyylihalogenidilla, jonka kaava on $ZASO_2Z$, jossa Z on kloori ja A 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyleeniryhmä, ja noudattamalla edellä kuvatun valmistuksen 10A mukaista menettelytapaa.

Valmistus 11

($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinin ja sitä lähellä olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa XIV

A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa XIII, jossa A on propyleeniryhmä, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety ja n on 1

Seosta, joka sisälsi valmistuksessa 10 kuvatulla tavalla valmistettua ($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-3-metoksi-11-(3-klooripropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia (XII; 5 g),

natriumatsidia (1,6 g) ja natriumjodidia (50 mg) N,N-dime-
tyyliformamidissa (25 ml), sekoitettiin lämpötilassa 80 °C
yön yli. Reaktioseos kaadettiin veteen (250 ml) ja uutet-
tiin kolmesti dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros pes-
tiin vedellä ja sen jälkeen kylläisellä natriumkloridiliu-
oksella ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla.
Liuotin poistettiin, jolloin jäi jäljelle (±)-(8aα,11aα,-
12aα)-3-metoksi-11-(3-atsidopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,-
9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kino-
litsiinia, yhdistettä, joka vastaa kaavaa XIII, jossa n
on 1.

**B. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa XIV,
jossa A on propyleeniryhmä, X on 3-asemassa sijait-
seva metoksyyliryhmä, Y on vety ja n on 1**

Kaavan XIII mukainen yhdiste liuotettiin sitten
etanoliin (100 ml), joka sisälsi ylimäärin vedetöntä vety-
kloridia, ja liuokseen lisättiin 1,7 g katalysaattoria,
joka sisälsi 20 % palladiumhydroksidia hiilikantoaineella.
Seosta hydrattiin 18 tuntia paineessa 340 kPa, sen jälkeen
seos suodatettiin ja liuotin poistettiin alennetussa pai-
neessa. Jäännökselle suoritettiin partitio dikloorimetaa-
nin ja NH₄OH:n vesiliuoksen kesken, dikloorimetaanikerros
erotettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa,
jolloin saatiin (±)-(8aα,11aα,12aα)-3-metoksi-11-(3-amino-
propaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydro-
bentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia, yhdistettä, joka
vastaa kaavaa XIV, jossa n on 1, öljynä.

**C. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa XIV,
jossa A on propyleeniryhmä, X on 3-asemassa sijait-
seva metoksyyliryhmä, Y on vety ja n on 2**

Vastaavasti korvaamalla (±)-(8aα,11aα,12aα)-3-
metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]-
pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini (±)-(8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-
5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-
[1,6]naftyridiinillä, joka valmistetaan esimerkiksi val-
mistuksessa 10B kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edel-

lä kuvattujen valmistusten 11A ja 11B mukaisia menettelytapoja valmistettiin seuraava yhdiste, joka vastaa kaavaa XIV, jossa n on 2:

(8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(3-aminopropaanisulfonyyli)-
 5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-
 [1,6]naftyridiini öljynä, joka muunnettiin etanoli-eetteriseoksessa hydrokloridisuolaksi vedettömällä vetykloridilla käsittelemällä, jolloin saatiin (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8a,9,10,11,12,-
 12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinihydrokloridia, $[\alpha]_D = +26,8^\circ$ (c = 0,22, CH₃OH).

D. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa XIV, jossa n on 1 ja A, X ja Y vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla (±)-(8aa, 11aa,12aa)-3-metoksi-11-(3-klooripropaanisulfonyyli)-
 5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo-
 [2,3-e]kinolitsiini yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa XII, jossa n on 1, ja jotka ovat raseemisina seoksina tai yksityisinä enantiomeereina, ja noudattamalla edellä kuvattujen valmistusten 11A ja 11B mukaisia menettelytapoja.

E. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa XIV, jossa n on 2 ja A, X ja Y vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla (8aR,12aS,-13aS)-3-metoksi-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-
 8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa XII, jossa n on 2, ja jotka ovat raseemisina seoksina tai yksityisinä enantiomeereina, ja noudattamalla edellä kuvattujen valmistusten 11A ja 11B mukaisia menettelytapoja.

Esimerkki 1

(±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-metaanisulfonyyli-
 5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinin ja sitä lähellä olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R on alkyyli-, sykloalkyyli-, fenyyli- tai fenyyli(alempi alkyyli)ryhmä ja n on 1

A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa 1, jossa R on metyyliiryhmä, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety ja n on 1

Seos, joka sisälsi valmistuksessa  kuvatulla tavalla valmistettua (±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-5,6,8,-8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia (XI; 1,6 g) ja trietyyliamiinia (1 ml) dikloorimetaanissa (25 ml), jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C ja siihen lisättiin metaanisulfonyylikloridia (0,4 ml). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia lämpötilassa 0 °C ja sitten se pestiin laimealla ammoniumhydroksidilla. Dikloorimetaanikerros erotettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä, jolloin saatiin (±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-metaanisulfonyyli-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia, yhdistettä, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 1 ja R on alkyyliiryhmä, öljynä. Öljy liuotettiin etanoliin ja liuokseen lisättiin vedetöntä HCl:a eetterissä, jolloin liuoksesta kiteytyi hydrokloridisuola, sp. 253 - 254 °C.

B. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa 1, jossa R on metyyliiryhmä, X ja Y ovat yhdessä 2,3-metyleenidioksiiryhmä ja n on 1

Vastaavasti korvaamalla (±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini (±)-(8aa,11aa,12aa)-2,3-metyleenidioksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinilla, joka valmistetaan esimerkiksi valmistuksessa 9 kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä esimerkissä 1A kuvattua menettelytapaa valmistettiin seuraava yhdiste, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 1: (±)-(8aa,11aa,12aa)-2,3-metyleenidioksi-11-metaanisulfonyyli-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinihydrokloridi, sp. 258 - 2509 °C.

C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa n on 1, R on alkyyli-, sykloalkyyli-, fenyyli- tai fenyyli(alempi alkyyli)ryhmä ja X ja Y vaihtelevat

- 5 Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla ($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-3-metoksi-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini kaavan XI mukaisilla yhdisteillä, jotka on valmistettu esimerkiksi valmistuksessa 9C kuvatulla tavalla ja jotka ovat raseemisina seoksina tai yksityisinä enantiomeereina, ja mahdollisesti korvaamalla metaanisulfonyylikloridi asianmukaisella yhdisteellä, jonka kaava on ZSO_2R , jossa R on alempi alkyyli-, sykloalkyyli-, fenyyli-, joka viimeksi mainittu on mahdollisesti substituoitu, tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmä ja Z on kloori tai bromi, ja noudattamalla edellä
- 10
- 15 esimerkissä 1A kuvattua menettelytapaa.

Esimerkki 2

- ($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-3-metoksi-11-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,-
- 20 11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinin ja sitä lähellä olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R^1 on alempi alkyyliryhmä

- A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa 1, jossa
- 25 A on propyleeniryhmä, R^1 on metyyliiryhmä, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety ja n on 1

- Seos, joka sisälsi valmistuksessa ¹⁾ kuvatulla tavalla valmistettua ($\pm$)-(8aa, 11aa, 12aa)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia (XIV; 1,6 g) ja trietyyliamiinia (1 ml) dikloorimetaanissa (25 ml), jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C ja siihen lisättiin metaanisulfonyylikloridia (0,4 ml). Tulokseksi saatua seosta sekoitettiin 30 minuuttia lämpötilassa 0 °C ja sitten se pestiin laimealla ammoniumhydroksidilla. Dikloorimetaaniker-
- 30
- 35

ros erotettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä, jolloin saatiin $(\pm)$ -(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoksi-11-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,-
 5 10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia, yhdistettä, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 1 ja R¹ on alkyyliryhmä, öljynä. Öljy kiteytettiin etyyliasettaatti-heksaaniseoksesta, jolloin muodostui kiinteätä ainetta, sp. 145 - 146 °C.

10 B. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa 1, jossa A on propyleeniryhmä, R¹ on metyyliiryhmä, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety ja n on 2

Vastaavasti korvaamalla $(\pm)$ -(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,-
 15 11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-[1,6]naftyridiinillä, joka valmistetaan esimerkiksi valmistuksessa 11C kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä esimerkissä 2A kuvattua menettelytapaa valmistettiin seuraava yhdiste, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 2, ja se muunnettiin maleaattisuolakseen:

(8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(metaanisulfonyyliamino)-
 25 propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinimaleaatti, sp. 108 - 109 °C, $[\alpha]_D = +9,9^\circ$ (c = 1,1, CH₃OH).

C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R¹ on alempi alkyyliryhmä ja A, X, Y ja n vaihtelevat
 30

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla mahdollisesti $(\pm)$ -(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini raseemisina seoksina tai
 35 yksityisinä enantiomeereina olevilla yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa XIV, jossa n on 1 tai 2, ja jotka on val-

mistettu esimerkiksi valmistuksissa 11D ja 11E kuvatulla tavalla, ja korvaamalla mahdollisesti metaanisulfonyyli-kloridi yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa ZSO_2R^1 , jossa R^1 on alempi alkyyli-ryhmä ja Z on kloori tai bromi, ja noudattamalla edellä esimerkissä 2A kuvattua menettelytapaa.

Esimerkki 3

(±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-[3-(dimetyyliamino)sulfonyyliamino]propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,-
10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]-
kinolitsiinin ja sitä lähellä olevien yhdisteiden
valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R^1 on
ryhmä $-NR^2R^3$

A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa 1, jossa
A on propyleeniryhmä, R^2 ja R^3 ovat metyyli-ryhmiä,
X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on
vety ja n on 1

Seosta, joka sisälsi valmistuksessa $\emptyset$ kuvatulla tavalla valmistettua (±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia (XIV, jossa n on 1; 1,6 g), trietyyliamiinia (1 ml) ja dimetyyliamino-sulfonylikloridia (0,5 ml) dikloorimetaanissa (25 ml), sekoitettiin 18 tuntia lämpötilassa 25 °C. Dikloorimetaanikerros pestiin ammoniumhydroksidin vesiliuoksella, orgaaninen kerros erotettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä, jolloin saatiin (±)-(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-[3-(N,N-dimetyyliamino)sulfonyyliamino]propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia, yhdistettä, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 1 ja R^1 on ryhmä $-NR^2R^3$, öljynä. Öljy kiteytettiin etyyliasetaatti-heksaaniseoksesta, jolloin muodostui kiinteätä ainetta, sp. 150 - 151 °C.

B. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa 1, jossa A on propyleeniryhmä, R^2 ja R^3 ovat metyyliiryhmiä, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety ja n on 2

Vastaavasti korvaamalla $(\pm)$ -(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,-11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-[1,6]naftyridiinillä, joka valmistetaan esimerkiksi valmistuksessa 11C kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä esimerkissä 3A kuvattua menettelytapaa valmistettiin seuraava yhdiste, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 2, ja se muunnettiin maleaattisuolakseen:

(8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(N,N-dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,-13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinimaleaatti, sp. 165 - 167 °C, $[\alpha]_D = +17,18^\circ$ (c = 1,35, CH₃OH).

C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R^1 on ryhmä $-NR^2R^3$ ja A, X, Y ja n vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla mahdollisesti $(\pm)$ -(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini raseemisina seoksina tai yksityisinä enantiomeereina olevilla yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa XIV, jossa n on 1 tai 2, ja jotka on valmistettu esimerkiksi valmistuksissa 11D ja 11E kuvatulla tavalla, ja korvaamalla mahdollisesti dimetyyliaminosulfonylikloridi yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa ZSO_2R^1 , jossa R^1 on ryhmä $-NR^2R^3$ ja Z on kloori tai bromi, ja noudattamalla edellä esimerkissä 3A kuvattua menettelytapaa.

Esimerkki 4

(±)-(8α,11α,12α)-3-metoksi-11-[3-(aminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinin ja sitä lähellä olevien yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R¹ on ryhmä -NH₂

A. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa 1, jossa A on propyleeniryhmä, R¹ on ryhmä -NH₂, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety ja n on 1

Seosta, joka sisälsi valmistuksessa 9 kuvatulla tavalla valmistettua (±)-(8α,11α,12α)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia (XIV, jossa n on 1; 1,43 g), trietyyliamiinia (1 ml) ja t-butyyliminosulfonyylikloridia (1,7 g) dikloorimetaanissa (25 ml), sekoitettiin 18 tuntia lämpötilassa 25 °C. Dikloorimetaanikerros pestiin ammoniumhydroksidin vesiliuoksella, orgaaninen kerros erotettiin ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasettaattia. Jäännöstä sekoitettiin yön yli trifluorietikkahapossa (6 ml) ja ylimääräinen happo poistettiin sitten alennetussa paineessa. Jäännökselle tehtiin flash-kromatografiakäsittely silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania, joka sisälsi 10 % metanolia, ja tuote kiteytettiin etyyliasettaatti-heksaaniseoksesta, jolloin saatiin (±)-(8α,11α,12α)-3-metoksi-11-[3-(aminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinia, yhdistettä, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 1 ja R¹ on ryhmä -NR²R³, sp. 157 - 158 °C.

B. Yhdisteen valmistus, joka vastaa kaavaa 1, jossa A on propyleeniryhmä, R¹ on ryhmä -NH₂, X on 3-asemassa sijaitseva metoksyyliryhmä, Y on vety ja n on 2

5 Vastaavasti korvaamalla (±)-(8aα,11aα,12aα)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,-11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-(3-aminopropaanisulfonyyli)-
10 5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-[1,6]naftyridiinillä, joka valmistetaan esimerkiksi valmistuksessa 11C kuvatulla tavalla, ja noudattamalla edellä esimerkissä 4A kuvattua menettelytapaa valmistettiin seuraava yhdiste, joka vastaa kaavaa 1, jossa n on 2, vaahtona ja se muunnettiin maleaattisuolakseen:
15 (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(aminosulfonyyliamino)-propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiininimaleaatti, [α]_D = +21,4° (c = 0,7, CH₃OH).

C. Yhdisteiden valmistus, jotka vastaavat kaavaa 1, jossa R¹ on ryhmä -NH₂ ja A, X, Y ja n vaihtelevat

Yhdisteet voidaan valmistaa korvaamalla (±)-(8aα,11aα,12aα)-3-metoksi-11-(3-aminopropaanisulfonyyli)-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini raseemisina seoksina tai yksityisinä
25 enantiomeereina olevilla yhdisteillä, jotka vastaavat kaavaa XIV, jossa n on 1 tai 2, ja jotka on valmistettu esimerkiksi valmistuksissa 11D ja 11E kuvatulla tavalla, ja korvaamalla mahdollisesti t-butyyliminosulfonyylikloridi asianmukaisella yhdisteellä, joka vastaa kaavaa ZSO₂NHR²,
30 jossa Z on edellä esitetyn määritelmän mukainen ja R² on t-butyyliryhmä, ja noudattamalla edellä esimerkissä 4A kuvattua menettelytapaa.

Esimerkki 5

(8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,-12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinin muuntaminen hydrokloridisuolakseen

5 Liuokseen, joka sisältää (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-[1,6]naftyridiinia metanolissa (20 ml), lisätään ylimäärin
10 vetykloridin 3-%:ista metanoliliuosta. Lisätään dietyylieetteriä, kunnes saostuminen on tapahtunut täydellisesti. Tuote suodatetaan, pestään eetterillä, kuivataan ilmassa ja kiteytetään uudelleen etanoli-dietyylieetteriseoksesta, jolloin saadaan (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,-
15 11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinihydrokloridia.

Vastaavasti voidaan kaikki vapaan emäksen muodossa olevat kaavan 1 mukaiset yhdisteet muuntaa happoadditiosuoloiksi käsittelemällä ne asianmukaisella hapolla, esimerkiksi vetybromidi-, rikki-, typpi-, fosfori-, etikka-, propioni-, glykoli-, palorypäle-, oksaali-, maloni-, meripihka-, omena-, maleiini-, fumaari-, viini-, sitruuna-, bentsoe-, kaneli-, manteli-, metaanisulfo-
20 ni- tai p-tolueenisulfonihapolla tai vastaavalla.

Esimerkki 6

(8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,-12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinin suolan muuntaminen vapaaksi emäkseksi

30 (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,-13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinihydrokloridia, joka on suspendoitu etyyliasetaattiin (50 ml),
35 sekoitetaan ylimäärän kanssa kaliumkarbonaatin laimeata

vesiliuosta, kunnes suola on liuennut täydellisesti. Sen jälkeen orgaaninen kerros erotetaan, pestään kahdesti vedellä, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan, jolloin saadaan (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-
 5 12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-[1,6]naftyridiinia.

Samalla tavalla voidaan kaikki kaavan 1 mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat muuntaa vastaaviksi vapaan emäksen muodossa oleviksi yhdisteiksi.

Esimerkki 7

(8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinin happoadditiosuolojen muuntaminen suoraan
 15 toisikseen

(8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiiniase-
 20 taatti (1,0 g) liuotetaan suolahapon 5 N vesiliuokseen (50 ml) ja liuos haihdutetaan kuiviin. Tuote suspendoidaan etyyliasetaattiin, kuivataan ilmassa ja kiteytetään uudelleen metanoli-asetoniseoksesta, jolloin saadaan (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliami-
 25 no)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiinihydrokloridia.

Vastaavasti korvaamalla suolahappo muilla hapoilla, kuten esimerkiksi rikkihapolla, typpihapolla, fosforihapolla tai vastaavalla, valmistetaan kaikkien kaavan 1 mukaisten yhdisteiden muita happoadditiosuoloja.

Esimerkki 8

Testi adrenergisten α_2 -reseptorien pre- ja postsynaptisen salpauksen määrittämiseksi

Ohjelma

Ileumpreparaatit saatiin Dunkin Hartley -naarasmar-
 35 suista, jotka painoivat 250 - 600 g, ja niistä muodostet-

tiin 30 ml:n kudoshauteita, jotka sisälsivät Tyrode-liuosta, jonka koostumus oli seuraava ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$): NaCl - 136,89; KCl - 2,68; $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - 1,05; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ - 0,42; glukosi - 5,55; NaHCO_3 - 11,9; $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - 1,8.

Seokseen johdettiin 100-%:ista happikaasua ja se pidettiin lämpötilassa 37 °C. Asetettiin alkukuormitukseksi 1 g. Preparaatteja stimuloitiin sähkökentän avulla, jonka taajuus oli 0,1 Hz (pulssin kesto 1 ms, supramaksimaalinen jännite), suoliontelossa kulkevan, ruostumattomasta teräksestä valmistetun elektrodin avulla. Seurauksena olleet supistukset rekisteröitiin isometrisesti piiriturilla. Tunnin kestäneen tasapainojakson jälkeen saatiin ensimmäinen kumulatiivinen annos-vastekäyrä agonistille UK14304. Preparaatit pestiin sitten perinpohjaisesti kaiken agonistin poistamiseksi ja ne jätettiin tasapainottumaan vielä 40 minuutiksi, jonka jälkeen saatiin toinen kumulatiivinen annos-vastekäyrä agonistille vertailukäyräksi. Preparaatteja käsiteltiin sitten 40 minuuttia kaavan 1 mukaisilla adrenergisillä α_2 -reseptorien antagonisteilla, ja sen jälkeen määritettiin pitoisuuden ja agonistin aikaansaaman vasteen välistä yhteyttä kuvaavat käyrät. UK14304:n aiheuttaman vasteen antagonismin suuruus määritettiin Arunlakshnan ja Schildtin menetelmällä [Br. J. Pharmacol. Chemother. 14 (1959) 48 - 58]. ja saatiin pA_2 -arvot. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuivat aktiivisiksi, kun ne testattiin tällä menetelmällä.

Vaihtoehtoisesti kaavan 1 mukaisten yhdisteiden aikaansaaman adrenergisten α_2 -reseptorien pre- ja postsynaptisen salpauksen määrittämiseen voidaan käyttää J. M. Caroonin et al. [J. Med. Chem. 25 (1982) 666] menetelmää sellaisena kuin se on esitetty US-patenttijulkaisussa 4 791 108. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuvat aktiivisiksi, kun ne testataan tällä menetelmällä.

Tulokset on esitetty seuraavassa:

	PA ₂ -arvo
Yhdiste I	9,8
5 Yhdiste II	10,0
Yhdiste III	9,1

10 Yhdiste I = kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on propyleeni, R¹ on metyyli, X on 3-metoksi, Y on vety, ja n on 2;

yhdiste II = kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on propyleeni, R² ja R³ ovat metyylejä, X on 3-metoksi, Y on vety, ja n on 2; ja

15 yhdiste III = kaavan I mukainen yhdiste, jossa A on propyleeni, R¹ on NH₂, X on 3-metoksi ja n on 2.

Esimerkki 9

Verihiutaleiden aggregaation inhibition määrittäminen Ohjelma

20 Verihiutaleet kerätään tavanomaisella tavalla ja niitä inkuboidaan Aggregation Module Incubator -kyvetissä joko testattavan inhibiittorin ollessa läsnä tai vertailukokeessa ilman mainittua inhibiittoria. Indusoivan aineen lisäyksen jälkeen havaitaan verihiutaleiden aggregoitumista ja näytteistä tutkitaan viivästysjakson esiintyminen ja
25 aggregaatiokäyrän kulmakerroin sekä aggregaatiokäyrän maksimikorkeus suhteessa vertailukäyrään. IC₅₀-arvo, so. se inhibiittorin pitoisuus, joka vaaditaan 50-%:isen inhibition saavuttamiseksi, voidaan laskea asianomaisen annosvasteikäyrän käännepisteestä. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuvat aktiivisiksi, kun ne testataan tällä
30 menetelmällä.

Esimerkki 10

Vaikutuksen silmänsisäiseen paineeseen määrittäminen Ohjelma

35 Testattava yhdiste liuotetaan fysiologiseen suolaliuokseen ja sitä laitetaan paikallisesti silmään. Silmän-

sisäinen paine mitataan juuri ennen silmään laittamista ja määrätyn aikavälein sen jälkeen koettimen avulla, joka mittaa voimaa, joka tarvitaan pienen alueen sarveiskalvon pinnasta litistämiseksi, R. A. Mosesin esittämällä menetelmällä (R. A. Moses, Tr. Am. Acad. Opth. and Otol. 1962, tammi-helmikuu, 88 - 95). Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuvat aktiivisiksi, kun ne testataan tällä menetelmällä.

Esimerkki 11

10 Vaikutuksen rotan sukupuolikäyttäytymiseen määrittäminen

"Sexual Behavior in Developing Male Rats", P.

Sodersten, D. A. Damassa ja E. R. Smith, Hormones and Behavior 8 (1977) 320 - 334.

Ohjelma

15 Sukupuolisesti naitteja urosrota, jotka painoivat 200 - 250 g, sijoitettiin kaksittain häkkiin huoneeseen, jossa valoisuussykli oli normaali (valot päälle klo 5.00 ja pois klo 19.00). 10 vuorokauden totutusjakson jälkeen eläimet ryhmiteltiin painonsa mukaan ja niillä tehtiin
20 testi joko 12. tai 13. päivänä. Testattavaa yhdistettä annettiin 30 minuuttia ennen sukupuolisen aktiivisuuden arviointia.

 Stimuloivat Sprague-Dawley-naarasrotat, joita pidettiin huoneessa, jossa valosykli oli päinvastainen (valot pois klo 10.00 ja päälle 20.00), saatettiin sukupuolisesti vastaanottavaisiksi injektoimalla niihin 48 tuntia ennen testiä 20 mg estradiolibentsoaattia 0,1 ml:ssa seesamiöljyä ja 4 - 6 tuntia ennen testiä 1 mg progesteronia 0,1 ml:ssa seesamiöljyä.

30 Kukin testattavalla yhdisteellä käsitelty urosrota sijoitettiin tarkkailuhäkkiin ja niiden annettiin sopeutua 10 minuutin ajan. Häkkiin tuotiin sitten stimuloiva naaras ja uroksen käyttäytyminen rekisteröitiin Esterline Angus-tapahtumanrekisteröintilaitteella. Rekisteröity käyttäytyminen oli selkään nousuja, sisään panemisia ja siemensyöksyjä. Myös sisäänpanemisviive (aika testin alusta ensimmäisen

mäiseen sisäänpanemiseen), siemensyöksyviive (aika ensimmäisestä sisäänpanemisesta siemensyöksyyn) ja aikaväli siemensyöksyn jälkeen (aika siemensyöksystä seuraavaan sisään panemiseen) rekisteröitiin. Testit lopetettiin, jos
 5 sisäänpanemisviive oli pitempi kuin 15 minuuttia, siemensyöksyviive pitempi kuin 30 minuuttia ja aikaväli siemensyöksyn jälkeen pitempi kuin 15 minuuttia.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuivat aktiivisiksi, kun ne testattiin tällä menetelmällä. Tätä
 10 lisääntyntä aktiivisuutta mitattiin käyttäytymispistemäärän kasvulla.

Esimerkki 12

Vaikutuksen ärtyvään suolistoon määritys Ohjelma

15 Käytetty testi on muunnos Machtin ja Barba-Gosen menetelmästä [D. T. Macht ja J. Barba-Gose, J. Amer. Pharm. Ass. 20 (1931) 558], jossa jäljitetään hiiliaterian kulku suolen läpi kulkuajan ilmaisijana. Tässä mallissa kulkua suolen läpi tajuissaan olevilla hiirillä (15 -
 20 20 g) kiihdytettiin samanaikaisesti hiiliaterian kanssa suun kautta annetulla annoksella bariumkloridia (300 mg/kg). Eläimet lopetettiin 10 minuutin kuluttua ja hiilen kulkema matka mitattiin.

Antagonistiyhdiste annettiin suun kautta 15 minuuttia etukäteen ja sen vaikutukset hiiliaterian bariumilla stimuloituun kulkuun suolen läpi laskettiin. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuvat aktiivisiksi, kun ne testataan tällä menetelmällä.

Esimerkki 13

Verensokeria alentavan vaikutuksen määritys

30 Kaavan 1 mukaista yhdistettä annettiin beaglekoirien ryhmille (10 µg/kg laskimonsisäisesti tai 30 µg/kg suun kautta), ja sen havvaittiin kohottavan plasman insuliinitasoa ja alentavan plasman glukoositasoa; nämä vaikutukset
 35 viittaavat potentiaalliseen käyttökelpoisuuteen antidia-

beettisena aineena. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuvat aktiivisiksi, kun ne testataan tällä menetelmällä.

Suoritettiin myös glukoositoleranssikoe liikalihavilla Zucker-rotilla. Edellä mainittua yhdistettä (II) (kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 ja R^3 ovat metyyliä, X on 3-metoksi, Y on vety ja n on 2) annettiin paastoneille rotille annoksina 1,0 ja 0,1 mg/kg subkutaanisti 30 minuuttia ennen glukoosin antoa. Verinäytteet otettiin 15, 30 ja 60 minuutin kuluttua glukoosin annosta. Tulokset on esitetty seuraavassa:

	Yhdiste II	1,0 mg/kg	0,1 mg/kg	Kontrolli
	<u>Aika</u>		<u>Seerumin glukoosi mg/kg</u>	
15	15 min	136±5,8	153±8,3	202±12
	30 min	129±8,5	129±5,9	173±13
	60 min	131±7,7	128±7,5	171±10

Tuloksista voidaan vetää se johtopäätös, että yhdiste II annettuna 1,0 tai 0,1 mg/kg:n annoksina 30 minuuttia ennen glukoosin antoa paransi glukoositoleranssia, ts. yhdistettä II saaneilla rotilla havaittiin huomattavasti pienemmät nousut seerumin glukoositasoissa verrattuna kontrolliryhmään.

25 Esimerkki 14

Verenpainetta alentavan vaikutuksen määrittäminen

Kaavan 1 mukaisilla yhdisteillä on verenpainetta alentava vaikutus sikäli, että ne alentavat verenpainetta tajuissaan olevilla, spontaanisti hypertonisilla rotilla, kun niitä annetaan laskimonsisäisesti. Keskimääräistä verenpainetta tarkkaillaan häntävaltimoon pysyvästi sijoitetun katetrin avulla. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuvat aktiivisiksi, kun ne testataan tällä menetelmällä.

Esimerkki 15**Selektiivisen verisuonia laajentavan vaikutuksen määrittäminen****Häntänahan ja hännän ytimen lämpötila**

5 Sprague-Dawley-urosrottia, jotka painoivat 200 - 300 g, pidettiin pareittain lämpötilassa 18 - 20 °C 2 - 6 vuorokautta ennen testin toteuttamista. Tuntia ennen ensimmäistä mittausta rotat sijoitettiin hyvällä tuuletuksella varustettuihin läpinäkyviin häkkeihin (pituus 18 cm, 10 leveys 12 cm, korkeus 10 cm) ja niiden liikkumista rajoitettiin pujottamalla häntä häkin takaosassa olevan reiän läpi, jonka halkaisija oli 2 cm, ja teippaamalla se tankoon, joka työntyi esiin takaseinästä välittömästi aukon yläpuolelta. 5 cm:n päähän peräaukon sulkijalihaksesta 15 sijoitettiin muovi- tai kumipäällysteinen termopari ja se teipattiin häntään. Hännän selänpuoleiseen pintaan kiinnitettiin litteä kiekkomainen termopari (läpimitta 7 mm) kahta kerrosta teippiä käyttäen. Ympäristön lämpötila (Ta), ytimen lämpötila (Tc) ja häntänahan lämpötila (Ts) 20 luettiin 5 minuutin välein 75 minuutin ajan. Välittömästi neljännen lukeman jälkeen rotille annettiin lääkeannos suun kautta intuboimalla tai ihonalaisena injektiona. Kunkin hoidon tapauksessa mittaustuloksia verrattiin asianomaiseen vertailuryhmään. Kaavan 1 mukaiset yhdisteet saivat aikaan häntänahan lämpötilan kohoamisen, ja tämän keksinnön mukaiset yhdisteet osoittautuivat siis aktiivisiksi 25 tällä menetelmällä testattaessa.

Tulokset olivat seuraavat:

30	<u>Häntänahan lämpötilan nousu</u>
Yhdiste I	8,4 °C
Yhdiste II	9,3 °C

Esimerkki 16**35 Perifeerisen selektiivisyyden testaus**

Koss ja Christensen, Naunyn-Schniedeberg's Arch. Pharmac. 307 (1979) 45 - 50; Beridge et al., Br. J.

Pharmac. 78 (1983) 507 - 515; ja Gadie et al., Br. J. Pharmac. 83 (1984) 707 - 712.

Ohjelma

A. Rotille, joilta oli katkaistu selkäydin, annettiin 10 minuutin välein tavanomainen koeannos adrenergisten α_2 -reseptorien agonistia BHT 920 (3 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.). Kaavan 1 mukaista yhdistettä injektoitiin kasvavina annoksina laskimonsisäisesti antaen kukin annos 5 minuuttia ennen kutakin agonistiannosta. Se annos kaavan 1 mukaista yhdistettä, joka pienensi verenpaineenkohoamisvastetta 50 % (ED_{50}), laskettiin.

B. Nukutetuille rotile annettiin ihonalaisena injektiona klonidiinia (0,3 mg/kg) pitkän mydriaasin (kesto noin 1 h) aikaansaamiseksi. Kaavan 1 mukaista yhdistettä annettiin kasvavina annoksina laskimonsisäisesti 10 minuutin välein ja silmän pupillin halkaisija mitattiin 5 minuutin kuluttua kustakin annoksesta. Se annos kaavan 1 mukaista yhdistettä, joka pienensi klonidiinin aiheuttamaa vastetta 50 % (ED_{50}), laskettiin.

Havaittiin, että verenpaineenkohoamiseen antagonisille saadut ED_{50} -arvot (jotka osoittavat perifeerisen aktiivisuuden) olivat olennaisesti pienempiä kuin ED_{50} -arvot, jotka laskettiin mydriaasin antagonisille (jotka osoittavat keskushermostoaktiivisuuden). Kaavan 1 mukaiset yhdisteet osoittivat siis suurempaa selektiivisyyttä perifeerisiin vaikutuksiin.

Tulokset olivat seuraavat:

2 2A:	(ED_{50} , perifeerinen aktiivisuus)	
30		ED_{50}
	Yhdiste I	4 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	Yhdiste II	5 $\mu\text{g}/\text{kg}$
	Yhdiste III	15 $\mu\text{g}/\text{kg}$

22 B: (ED₅₀, keskushermostoaktiivisuus)

	ED ₅₀
Yhdiste I	190 µg/kg
Yhdiste II	410 µg/kg
5 Yhdiste III	3000 µg/kg

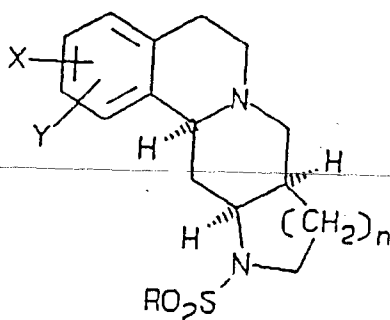
Toksikologia

Edellä kuvatuissa biologisissa kokeissa ei havaittu mitään vakavia toksikologisia vaikutuksia.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti aktiivisten dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini-
5 jadekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiinijohdannais-
ten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,

10



(I)

15

jossa kumpikin substituentista X ja Y on itsenäisesti vety, 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkoksyy-
liryhmä, tai X ja Y muodostavat yhdessä metyleenidioksi-
20 tai etyleeni-1,2-dioksiryhmän;

R on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliryhmä tai ryhmä $-ANHSO_2R^1$, jossa:

A on alempi alkyleeniryhmä, joka sisältää 1 - 6 hiiliatomia, ja

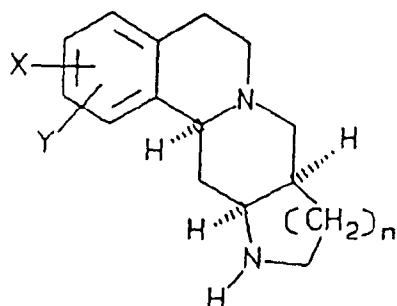
25 R^1 on 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliryhmä tai ryhmä $-NR^2R^3$, jossa kumpikin substituentista R^2 ja R^3 on itsenäisesti vety tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävä alempi alkyyliryhmä; ja

n on 1 tai 2;

30 edellyttäen, että kun n on 2, R ei voi olla alempi alkyyliryhmä,

t u n n e t t u siitä, että

(a) yhdiste, joka vastaa kaavaa



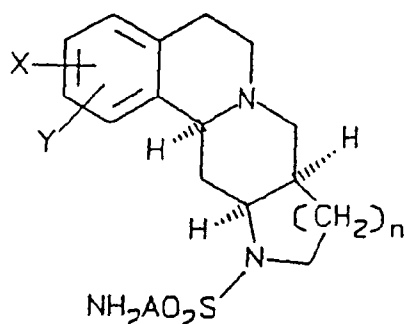
(VII) tai (XI)

10

jossa X, Y ja n ovat edellä määriteltyjä, sulfony-
loidaan yhdisteellä, jonka kaava on ZSO_2R , jossa R on al-
kyyli- tai sykloalkyyli- tai mahdollisesti substituoi-
tu fenyyli- tai sykloalkyyli- tai mahdollisesti substituoi-

15

(b) yhdisteen, joka vastaa kaavaa



(XIV)

20

25

jossa A, X, Y ja n ovat edellä määriteltyjä, anne-
taan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on ZSO_2R^1 , jos-
sa R^1 ja Z ovat edellä määriteltyjä, tai

30

(c) vapaan emäksen muodossa olevan yhdisteen, joka
vastaa kaavaa (I), annetaan reagoida hapon kanssa farma-
seuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan aikaansaami-
seksi, tai

(d) kaavan (I) mukaisen yhdisteen happoadditiosuo-
lan annetaan reagoida emäksen kanssa vastaavan vapaan
emäksen aikaansaamiseksi, tai

35

(e) kaavan (I) mukaisen yhdisteen happoadditiosuola muunnetaan toiseksi kaavan (1) mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan $(\pm)$ -(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-metaanisulfonyyli-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,-12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan $(\pm)$ -(8aa,11aa,12aa)-2,3-metyleenidioksi-11-metaanisulfonyyli-5,6,8,8a,9,10,-11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan $(\pm)$ -(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan $(\pm)$ -(8aa,11aa,12aa)-2,3-metyleenidioksi-11-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan $(\pm)$ -(8aa,11aa,12aa)-3-metoksi-11-[3-(aminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan $(\pm)$ -(8aa,12aa,13aa)-3-metoksi-12-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino-

[2,1-g][1,6]naftyridiini; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan ($\pm$)-(8a α ,12a α ,13a α)-3-metoksi-12-[3-(aminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-[1,6]naftyridiini; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(metaanisulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g]-[1,6]naftyridiini; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan ($\pm$)-(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoksi-11-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydro-bentso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolitsiini; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan ($\pm$)-(8a α ,12a α ,13a α)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini; tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

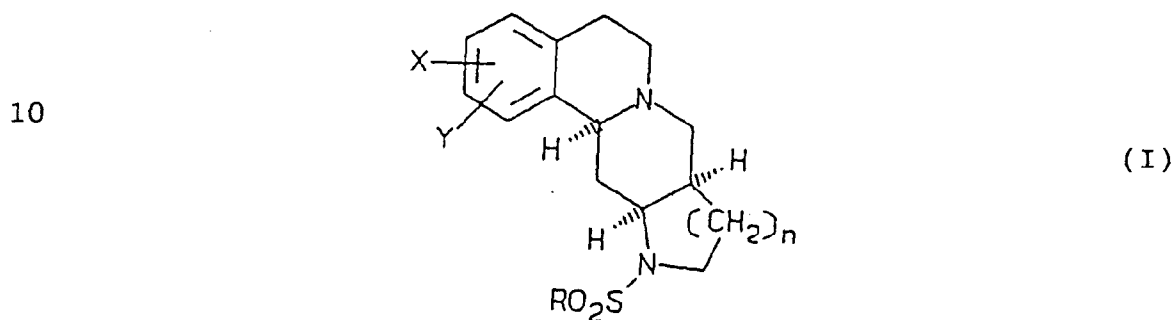
12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (+)-isomeeri (8aR,12aS,13aS)-3-metoksi-12-[3-(dimetyyliaminosulfonyyliamino)propaanisulfonyyli]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

L 16

73

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridin- och
 5 dekahydrobenso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolizinderivat med formeln (I) och farmaceutiskt godtagbara salter därav,



där var och en av substituenterna X och Y är självständigt väte, en lägre alkoxygrupp med 1 - 6 kolatomer, eller X och Y tillsammans bildar en metylendioxi- eller etylen-1,2-dioxigrupp;

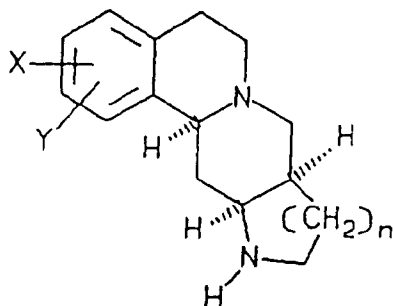
20 R är en lägre alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer eller en grupp -ANHSO₂R¹, där:

A är en lägre alkylengrupp med 1 - 6 kolatomer, och R¹ är en lägre alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer eller en grupp -NR²R³, där var och en av substituenterna R² och R³
 25 självständigt är väte eller en lägre alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer; och

n är 1 eller 2;

förutsatt, att ifall n är 2, kan R ej vara en lägre alkylgrupp,

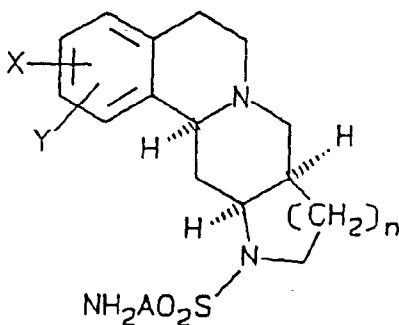
30 k ä n n e t e c k n a t därav, att
 (a) en förening med formeln



(VII) eller (XI)

där X, Y och n är ovan definierade, sulfonyleras med en förening, som har formeln ZSO_2R , där R är en alkyl- eller cykloalkylgrupp eller en eventuellt substituerad fenylgrupp och Z är klor eller brom, eller

(b) en förening, som har formeln



(XIV)

där A, X, Y och n är ovan definierade, omsätts med en förening, som har formeln ZSO_2R^1 , där R^1 och Z är ovan definierade, eller

(c) en förening med formeln (I) i form av en fri bas omsätts med en syra för att åstadkomma ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt, eller

(d) ett syraadditionssalt av en förening med formeln (I) omsätts med en bas för att åstadkomma motsvarande fri bas, eller

(e) ett syraadditionssalt av en förening med formeln (I) omvandlas till ett annat farmaceutiskt godtagbart salt av en förening med formeln (I).

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8aa,11aa,-
12aa)-3-metoxi-11-metansulfonyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,-
12a-dekahydrobenso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolizin; eller ett
5 farmaceutiskt godtagbart salt därav.

3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8aa,11aa,-
12aa)-2,3-metylendioxi-11-metansulfonyl-5,6,8,8a,9,10,11,-
11a,12,12a-dekahydrobenso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolizin;
10 eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8aa,11aa,-
12aa)-3-metoxi-11-[3-(metansulfonylamino)propansulfonyl]-
5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobenso[a]pyrrolo-
15 [2,3-e]kinolizin; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt
därav.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8aa,11aa,-
12aa)-2,3-metylendioxi-11-[3-(metansulfonylamino)propan-
20 sulfonyl]-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobenso[a]-
pyrrolo[2,3-e]kinolizin; eller ett farmaceutiskt godtag-
bart salt därav.

6. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8aa,11aa,-
25 12aa)-3-metoxi-11-[3-(aminosulfonylamino)propansulfonyl]-
5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobenso[a]pyrrolo-
[2,3-e]kinolizin; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt
därav.

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
30 t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8aa,12aa,-
13aa)-3-metoxi-12-metansulfonylamino)propansulfonyl]-
5,6,8,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino-
[2,1-g][1,6]naftyridin; eller ett farmaceutiskt godtagbart
salt därav.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
35 t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8aa,12aa,-

13a α)-3-metoxi-12-[3-(aminosulfonylamino)propansulfonyl-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino-[2,1-g][1,6]naftyridin; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

5 9. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8aR,12aS,-13aS)-3-metoxi-12-[3-(metansulfonylamino)propansulfonyl]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino-[2,1-g][1,6]naftyridin; eller ett farmaceutiskt godtagbart
10 salt därav.

 10. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8a α ,11a α ,12a α)-3-metoxi-11-[3-(dimetylaminosulfonylamino)propansulfonyl-5,6,8,8a,9,10,11,11a,12,12a-dekahydrobenso[a]pyrrolo[2,3-e]kinolizin; eller ett farmaceutiskt godtagbart
15 salt därav.

 11. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer ($\pm$)-(8a α ,12a α ,13a α)-3-metoxi-12-[3-(dimetylaminosulfonylamino)propansulfonyl]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino-[2,1-g][1,6]naftyridin; eller ett farmaceutiskt godtagbart
20 salt därav.

 12. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer en (+)-isomer
25 (8aR,11aS,12aS)-3-metoxi-12-[3-(dimetylaminosulfonylamino)propansulfonyl]-5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahydro-8H-isokino[2,1-g][1,6]naftyridin; eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI 88162 /k Cor D 471/14

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

07.01.48



Allekirjoitus