



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 312764

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 471/04, A 61 K 31/47

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19992282	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.11.05, PCT/EP97/06096
(22) Inng. dag	1999.05.11	(85) Videreføringssdag	1999.05.11
(24) Løpedag	1997.11.05	(30) Prioritet	1996.11.11, DE, 19646298
(41) Alm. tilgj.	1999.05.11		1996.11.13, EP, 96118188
(45) Meddelt dato	2002.07.01		1997.09.05, DE, 19739056

(71) Patenthaver Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,
Postfach 10 03 10, D-78403 Konstanz, DE

(72) Oppfinner Beate Gutterer, D-78476 Allensbach, DE
Wolf-Rüdiger Ulrich, D-78464 Konstanz, DE
Thomas Martin, D-78464 Konstanz, DE
Thomas Bär, D-78462 Konstanz, DE
Hermann Amschler, Radolfzell, DE
Dietrich Häfner, D-78464 Konstanz, DE
Armin Hatzelmann, D-78467 Konstanz, DE
Hans-Peter Kley, D-78476 Allensbach, DE
Karl Sanders, Konstanz, DE
Karl-Josef Goebel, Radolfzell, DE
Rolf Beume, D-78465 Konstanz, DE
Dieter Flockerzi, Allensbach, DE
Hildegard Boss, D-78464 Konstanz, DE

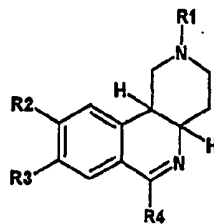
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse **Benzonaftyridiner som bronkialterapeutika**

(56) Anførte publikasjoner WO A 91/17991, EP A 247971

(57) Sammendrag

Forbindelser med formel (I) hvor R1, R2, R3 og R4 har betydningene indikert i beskrivelsen, er nye aktive bronkialterapeutika.



(I)

FELT FOR ANVENDELSE AV OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen vedrører nye 6-fenylbenzoniafthyridiner hvilke anvendes i den farmasøytiske industri for fremstilling av medikamenter.

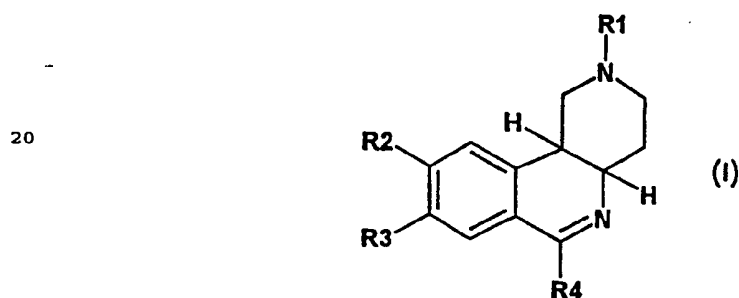
5 KJENT TEKNISK BAKGRUNN

DE-A 21 23 328 og USP 3,899,494 beskriver substituere benzoniafthyridiner som utmerker seg ved markert inhibering av blodplateaggregering. EP 247 971 og WO 91/17991 beskriver 6-fenylbenzoniafthyridiner for behandling av
10 inflammatoriske luftveis forstyrrelser.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Det er nå blitt funnet at de følgende forbindelser med formel I som er beskrevet i større detalj og atskiller seg fra forbindelsene i EP 247 971 eller WO91/17991, spesielt
15 ved substitusjonen på 6-fenylringen, har overraskende og spesielt fordelaktig egenskaper.

Oppfinnelsen vedrører således forbindelser med formelen I



25 hvor

- R1 er 1-4C-alkyl,
R2 er 1-4C-alkoksy,
R3 er 1-4C-alkoksy,
30 R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor
R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor

R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy, og
R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre
er hydrogen, 1-7C-alkyl eller 3-7C-cykloalkyl, eller hvor
R81 og R82, sammen og inklusive nitrogenatomet til hvilket
5 begge er bundet, er et 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidyl-, 1-
heksahydroazepinyl- eller 4-morfolinylradikal,
og saltene av disse forbindelsene.

1-4C-alkyl representerer et rettkjedet eller forgrenet
alkylradikal som har 1 til 4 karbonatomer. Eksempler som
10 kan nevnes er butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl,
propyl, isopropyl og, fortrinnsvis, etyl- og metylradi-
kalene.

1-4C-alkoksy representerer radikaler som, i tillegg til
oksygenatomet, inneholder et rettkjedet eller forgrenet
15 alkylradikal som har 1 til 4 karbonatomer. Eksempler som
kan nevnes er butoksy, isobutoksy, sek-butoksy, tert-
butoksy, propoksy, isopropoksy og, fortrinnsvis, etoksy-og
metoksyradikalene.

1-8C-alkoksy representerer radikaler, hvilke, i tillegg til
20 oksygenatomet, inneholder et rettkjedet eller forgrenet
alkylradikal som har 1 til 8 karbonatomer. Eksempler som
kan nevnes er oktyloksy, heptyloksy, heksyloksy, pentylok-
sy, metylbutoksy, etylpropoksy, butoksy, isobutoksy, sek-
butoksy, tert-butoksy, propoksy eller, fortrinnsvis isopro-
25 poksy-, etoksy- eller metoksyradikalet.

1-7C-alkyl representerer rettkjedede eller forgrenede alkyl
radikaler som 1 til 7 karbonatomer. Eksempler som kan
nevnes er heptyl, isoheptyl (5-metylheksyl), heksyl, iso-
heksyl (4-metylpentyl), neoheksyl (3,3-dimetylbutyl), pen-
30 tyl, isopentyl (3-metylbutyl), neopentyl (2,2-dimetyl-pro-
pyl), butyl, isobutyl, sek-butyl, tert-butyl, propyl, iso-
propyl, etyl eller metylradikalet.

3-7C-cykloalkyl representerer cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptylradikalet.

Egnede salter av forbindelsene med formel I - avhengig av substitusjon - er alle syreaddisjonssalter eller alle salter med baser. De farmakologisk tolererbare salter av de uorganiske og organiske syrer og baser vanligvis anvendt i farmasi kan nevnes spesielt. De egnede er, på den ene side, vannløslig og vannuløslige syreaddisjonssalter med syrer slik som, f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre, saltpetersyre, svovelsyre, eddiksyre, sitronsyre, D-glukonsyre, benzosyre, 2-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, smørsyre, sulfosalisylylsyre, maleinsyre, laurylsyre, eplesyre, fumarsyre, ravsyre, oksalsyre, vinsyre, emboninsyre, stearinsyre, toluensulfonsyre, metansulfonsyre eller 3-hydroksyl-2-naftosyre, hvor syrene anvendes i saltfremstillingen - avhengig av hvorvidt en mono- eller polybasisk syre er berørt og avhengig av hvilket salt som er ønsket - i et ekvimolart kvantitativt forhold eller et som avviker derfra.

På en annen side - for eksempel i tilfelle med karboksyl substitusjon - er salter med baser også egnet. Eksempler på salter med baser som kan nevnes er alkalimetall (litium, natrium, kalium) eller kalsium, aluminium, magnesium, titan, ammonium, meglumin eller guanidiniumsalter, hvor her også basene anvendes i saltfremstillingen i et ekvimolart kvantitativt forhold eller et som differensierer derfra.

Farmakologisk intolererbare salter som kan oppnås først, f.eks., som prosessprodukter i fremstillingen av forbindelsene i henhold til oppfinnelsen i en industriell skala, konverteres til farmakologisk tolererbare salter ved fremgangsmåter kjent for fagmannen.

I henhold til ekspertens kunnskap kan forbindelsene av oppfinnelsen samt deres salter inneholde f.eks. når de isoleres i krystallinsk form, forskjellige mengder løse-

midler. Inkludert innenfor omfanget av oppfinnelsen er derfor alle solvater og spesielt alle hydrater av forbindelsene med formel I samt alle solvater og spesielt alle hydrater av saltene av forbindelsene med formelen I.

5 Forbindelser med formel I som bør fremheves er de hvor

R1 er 1-4C-alkyl,
R2 er 1-4C-alkoksy,
R3 er 1-4C-alkoksy,
R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor
10 R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor
R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy, og
R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre er hydrogen, 1-7C-alkyl eller 3-7C-cykloalkyl, eller hvor R81 eller R82, sammen og inklusive nitrogenatomet til hvilket
15 ket begge er bundet, er et 1-piperidyl-, 1-heksahydroazepinyl- eller 4-morfolinylradikal, og saltene av disse forbindelsene.

En utførelse av forbindelsene med formel I som bør fremheves er de forbindelsene hvor

20 R1 er 1-4C-alkyl,
R2 er 1-4C-alkoksy,
R3 er 1-4C-alkoksy,
R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor
R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor
25 R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy, og
R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre er hydrogen, 1-7C-alkyl eller 3-7C-cykloalkyl, eller hvor R81 og R82, sammen og inklusive nitrogenatomet til hvilket
30 begge er bundet, er et 1-piperidyl- eller 1-heksahydroazepinylradikal, og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelsene med formel I som spesielt bør fremheves er de hvor

R1 er metyl,
R2 er 1-4C-alkoksy,
R3 er 1-4C-alkoksy,
R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor
5 R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor
R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy og
R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre
er hydrogen, 1-7C-alkyl eller 3-7C-cykloalkyl, eller hvor
R81 og R82, sammen og inklusive nitrogenatomet til hvilket
10 begge er bundet, er et 1-piperidyl-, 1-heksahydroazepinyl-
eller 4-morfolinylradikal,
og saltene av disse forbindelsene.

En utførelse av forbindelsene med formel I som spesielt bør fremheves er de forbindelsene hvor

15 R1 er metyl,
R2 er 1-4C-alkoksy,
R3 er 1-4C-alkoksy,
R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor
R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor
20 R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy og
R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82, uavhengig av hverandre
er hydrogen, 1-7C-alkyl eller 3-7C-cykloalkyl,
og saltene av disse forbindelsene.

Foretrukkede forbindelser med formel I er de hvor

25 R1 er metyl,
R2 er metoksy eller etoksy,
R3 er metoksy eller etoksy,
R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor
R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor
30 R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy og
R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre
er hydrogen eller 1-4C-alkyl eller 5-7C-cykloalkyl, eller
hvor R81 og R82, sammen og inklusiv nitrogenatomet til
hvilke begge er bundet, er et 1-piperidyl-, 1-heksahydro-

azepinyl- eller 4-morfolinyl-radikal,
og saltene av disse forbindelsene.

En utførelse av de foretrukkede forbindelsene med formel I
er de forbindelsene hvor

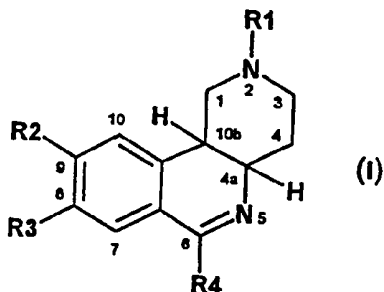
- 5 R1 er metyl,
R2 er metoksy eller etoksy,
R3 er metoksy eller etoksy,
R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor
R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor
10 R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy og
R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre
er hydrogen eller 1-4C-alkyl,
og saltene av disse forbindelsene.

Spesielt foretrukkede forbindelser med formel I er de hvor

- 15 R1 er metyl,
R2 er etoksy,
R3 er metoksy eller etoksy,
R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor
R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor
20 R7 er 1-4C-alkoksy og
R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre
er 1-4C-alkyl eller 5-7C-cykloalkyl, eller hvor R81 og R82,
sammen og inklusiv nitrogenatomet til hvilket begge er
bundet, er et 1-piperidyl- eller 1-heksahydroazepinyl-
25 radikal,
og saltene av disse forbindelsene.

Forbindelsene med formel I er kirale forbindelser som har
kirale sentere i stillingene 4a og 10b

5 Nummerering:



10 Oppfinnelsen inkluderer derfor alle tenkelige rene diastereomerer og rene enantiomerer og blandinger derav i et hvert blandingsforhold, inklusive racematene. Foretrukket er de forbindelser med formel I hvor hydrogenatomene i stillingene 4a og 10b er i cis-stilling relativt til hverandre. De rene cis-enantiomerer og deres blandinger i et
 15 hvert blandingsforhold og inklusive racematene er spesielt foretrukket her.

Spesielt foretrukket i denne sammenheng er de forbindelser med formel I som i stillingene 4a og 10b har den samme absolute konfigurasjonen som forbindelsen (-)-cis-4-amino-3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-1-metylpiperidin-dihydro-klorid som
 20 har optisk rotasjon $[\alpha]^{22}_D = -57,1^\circ$ (c=1, metanol) hvilke kan anvendes som et startmateriale og er beskrevet i DE 42 17 401.

Spesielt bør fremheves de forbindelser med formel I som kan
 25 fremstilles ved å starte fra startforbindelsene

(-)-cis-4-amino-3-(3,4-dietoksyfenyl)-1-metylpiperidin-dihydroklorid (eksempel F) eller (-)-cis-4-amino-3-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-1-metylpiperidin-dihydroklorid (eksempel O) og velges fra
 30 cis-8,9-dietoksy-6-(4-isopropoksykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin;
 cis-8,9-dietoksy-6-(4-diisopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin;
 cis-8,9-dietoksy-6-(4-N-cykloheksyl-N-isopropylamino-karbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydro-benzo[c]-
 35

[1,6]naftyridin;

cis-8,9-dietoksy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-
1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin;

5 cis-8,9-dietoksy-6-[4-(heksahydroazepin-1-yl-karbonyl)-
fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridin;

cis-8,9-dietoksy-6-[4-(piperidin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2-
metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin;

10 cis-9-etoksy-8-metoksy-6-(4-diisopropylaminokarbonyl-
fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridin;

cis-9-etoksy-8-metoksy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-
metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin;

15 cis-9-etoksy-8-metoksy-6-[4-(heksahydroazepin-1-yl-kar-
bonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c]-
[1,6]naftyridin;

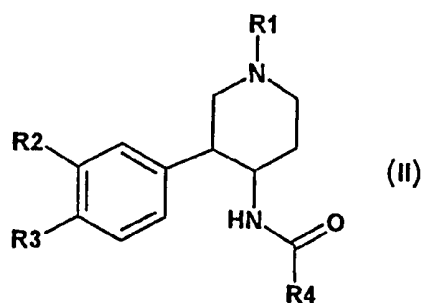
cis-9-etoksy-8-metoksy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)-
fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridin

20 og saltene av disse forbindelsene.

Enantiomerene kan separeres på en kjent måte (for eksempel
ved fremstilling og separasjon av tilsvarende diastereoiso-
mere forbindelser) eller ved stereoselektive syntesefrem-
gangsmåter. Slike separasjonsprosesser og syntesefrem-
gangsmåter er beskrevet, for eksempel, i EP 247 971 og i DE
25 42 17 401.

Oppfinnelsen vedrører ytterligere en fremgangsmåte ved
fremstillingen av forbindelsene med formel I, hvor R1, R2,
R3 og R4 har betydningene indikert over, og deres salter.

30 Fremgangsmåten omfatter å underkaste forbindelser med
formel II



15 hvor R1, R2, R3 og R4 har betydningene indikert over, for en cyklokondensasjonsreaksjon og, hvis ønsket, deretter å konvertere forbindelsene med formel I oppnådd til deres salter, eller, hvis ønsket, deretter å konvertere saltene av forbindelsene med formel I oppnådd til de fri forbindelsene.

20 Hvis ønsket, kan oppnådde forbindelser med formel I konverteres til ytterligere forbindelser med formel I ved derivatisering. For eksempel kan de tilsvarende syrer oppnås fra forbindelsene med formel I hvor R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, og R6 er en ester gruppe, ved sur eller alkalisk hydrolyse, eller de tilsvarende amidene

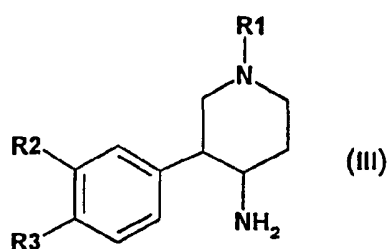
25 kan fremstilles ved reaksjon med aminer med formelen $\text{HN}(\text{R81})\text{R82}$, hvor R81 og R82 har betydningene indikert over. Reaksjonene utføres hensiktsmessig analogt med fremgangsmåtene kjent for fagmannen, f.eks. som beskrevet i de følgende eksempler.

30 Cyklokondensasjonen utføres på en måte kjent per se for fagmannen i henhold til Bischler-Napieralski (f.eks. som beskrevet i J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282) i nærvær av et egnet kondensasjonsmiddel, slik som, f.eks. polyofosforsyre, fosforpentaklorid, fosfortriklorid, fosforpentoksid,

35 tionylklorid eller fortrinnsvis fosforoksytriklorid, i et

egnet inert løsemiddel, f.eks. i et klorert hydrokarbon slik som kloroform, eller i et cyklisk hydrokarbon slik som toluen eller xylen, eller et annet inert løsemiddel slik som acetonitril, eller uten et ytterligere løsemiddel ved å
5 bruke et overskudd med kondensasjonsmiddel, fortrinnsvis ved hevet temperatur, spesielt ved koketemperaturen til det anvendte løsemiddel eller kondensasjonsmiddel.

Forbindelser med formel II hvor R1, R2, R3 og R4 har betydningen indikert over er tilgjengelige fra de til-
10 svarende forbindelsene med formel III,



15 hvor R1, R2 og R3 har betydningene indikert over, ved reaksjon med forbindelser med formel R4-CO-X hvor R4 har betydningen indikert over og X er en egnet utgående gruppe, fortrinnsvis et kloratom. For eksempel utføres ben-
20 zoyleringen i de følgende eksempler i henhold til Einhornproessen, Schotten-Baumann-varianten eller som beskrevet i
25 J. Chem. Soc. (C), 1971, 1805-1808.

Fremstillingen av cis/trans-racematblandingene og av rene cis-racemater av forbindelsene med formel III er beskrevet, f.eks. i US patent 3,899,494, i DE-A 21 23 328 og i DE-A 16
30 95 782. Rene cis-enantiomerer av forbindelsene med formel III kan oppnås, f.eks. ved fremgangsmåtene som er brakt for dagen i EP 0 247 971 og i DE 42 17 401.

Forbindelsene med formel R4-CO-X er enten kjent eller kan fremstilles på en kjent måte.

Substansen i henhold til oppfinnelsen isoleres og renses på en måte kjent per se, f.eks. ved å destillere av løsemiddelet in vacuo og omkrystallisere det oppnådd residuet fra et egnet løsemiddel eller ved å underkaste den for én av de
5 vanlige rensefremgangsmåtene, slik som, f.eks. kolonnekromatografi på et egnet bæremateriale.

Saltene oppnås ved å løse den fri forbindelse i et egnet løsemiddel, f.eks. i et klorert hydrokarbon, slik som metylenklorid eller kloroform, eller en lavmolekylær alifatisk
10 alkohol (etanol, isopropanol) som inneholder den ønskede syre eller base, eller til hvilket den ønskede syre eller base deretter tilsettes. Saltene erholdes ved filtrering, represipitering, presipitering med et ikke-løsemiddel for addisjonssaltet eller ved inndamping av løsemiddelet. Er-
15 holdte salter kan konverteres til de fri forbindelser, som i sin tur kan konverteres til salter, ved alkalisering eller ved surgjøring. På denne måten kan farmakologisk intolererbare salter konverteres til farmakologisk tolererbare salter.

20 De følgende eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen i en større detalj uten og begrense den. Videre kan forbindelser med formel I, hvis fremstilling ikke er eksplisitt beskrevet, også fremstilles på en analog måte eller på en måte familiær per se for fagmannen ved å bruke vanlige
25 fremgangsmåteteknikker.

I eksemplene står smp. for smeltepunkt, t for time(er), RT for romtemperatur, EF for empirisk formel, MW for molekylvekt, kalk. for kalkulert. Forbindelsene nevnt i eksemplene og deres salter er et foretrukket tema for oppfinnel-
30 sen.

EksemplerSluttprodukter

1. (-)-cis-8,9-dimetoksy-6-(4-metoksykarbonylfenyl)-2-
metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyri-
5 din-hydroklorid

2,31 g (-)-cis-tereftalsyre N-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-
metylpiperidin-4-yl]amid-mono-metylester varmes til koking
under reflux i 4 timer i 25 ml acetonitril og 3 ml fos-
foroksytriklorid. Etter avdestillering av overskuddet med
10 fosforoksytriklorid, fordeles residuet mellom diklormetan
og mettet natriumhydrogenkarbonatløsning. Den organiske
fase vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og konsen-
trereres. Det faste residu renses ved silikagelkromatografi,
hovedproduktfraksjonen separeres og denne konsentreres. Det
15 faste residu løses i litt metanol, og løsningen behandles
med en ekvivalent vandig HCl og konsentreres. Det faste
residu omkrystalliseres i metanol/ dietyleter. 1,76 g (70%
av teoretisk) av tittelforbindelsen oppnås som et 1,25-
hydroklorid 0,5-hydrat som har smp. 188-192°C (uskarp,
20 langsom bortsmelting).

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1,25 HCl \times 0,5 H_2O$; MW: 449,05

Elementanalyse: kalk.: C 61,52 H 6,34 Cl 9,87 N 6,24

funnet: C 61,52 H 6,19 Cl 9,93 N 6,23

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -66^\circ$ (c=1, metanol).

25 Startende fra de tilsvarende startmaterialer beskrevet
under oppnås de følgende tittelforbindelser analogt med
eksempel 1:

2. (-)-Cis-8,9-dimetoksy-6-(3-metoksykarbonylfenyl)-2-
metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyri-
30 din-hydroklorid

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1,1 HCl \times 0,23 H_2O$; MW: 438,69; smp. fra ca. 155°C langsom bortsmelting; utbytte: 63% av teoretisk.

Elementanalyse: kalk.: C 63,08 H 6,32 Cl 8,90 N 6,40
funnet: C 63,13 H 6,53 Cl 8,81 N 6,53

5 Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -90,8^\circ$ (c=1, metanol).

3. (-)-cis-8,9-dimetoksy-6-(4-isopropoksykarbonyl-fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{25}H_{30}N_2O_4 \times 1,15 HCl \times 0,8 H_2O$; MW: 478,79; smp. 166-170°C; utbytte: 65% av teoretisk;

10

Elementanalyse: kalk.: C 62,84 H 6,88 Cl 8,53 N 5,86
Funnet: C 62,92 H 7,06 Cl 8,44 N 6,04

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -40,4^\circ$ (c=1, metanol).

4. (-)-cis-8,9-dietoksy-6-(4-metoksykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin-hydroklorid

15

EF: $C_{25}H_{30}N_2O_4 \times 1,25 HCl \times 1,12 H_2O$; MW: 485,9; smp. 143-148°C; utbytte: 76% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 61,79 H 6,97 Cl 8,18 N 5,76
Funnet: C 61,88 H 6,88 Cl 8,34 N 5,70

20

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -50,2^\circ$ (c=1, metanol).

5. (-)-cis-8,9-dietoksy-6-(4-isopropoksykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{27}H_{34}N_2O_4 \times 1,1 HCl \times 0,83 H_2O$; MW: 505,64; smp. 205-209°C, fra ca. 165°C langsom agglutinerings; utbytte: 69% av teoretisk;

25

Elementanalyse: kalk.: C 64,17 H 7,33 Cl 7,72 N 5,65
funnet: C 64,29 H 7,37 Cl 7,60 N 5,65

30

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -47,1^\circ$ (c=1, metanol).

6. (-)-cis-6-(4-aminokarbonylfenyl)-8,9-dimetoksfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

Tittelforbindelsen fra eksempel 1 tillates å stå ved RT i
 5 48 t i et 1 + 1 volumblanding av metanol og konsentrert ammoniakkløsning. Etter fullstendig konsentrering omkrySTALLISERES det faste residu i en blanding av 1 volumdel metanol og 10 volumdeler i dietyleter. 51% av teoretisk med tittelforbindelsen med smp. 229-232°C oppnås.

10 EF: C₂₂H₂₅N₃O₃; MW: 379,46;

Elementanalyse: kalk.: C 69,64 H 6,64 N 11,07

funnet: C 69,41 H 6,54 N 11,00

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} = -104,7^\circ$ (c=1, metanol).

7. (-)-cis-6-(4-karboksfenyl)-8,9-dimetoksfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

15 Estergruppen i tittelforbindelsen fra eksempel 1 hydroliSERES ved RT i en blanding av metanol og 2N natriumhydroksidløsning. Etter at hydrolysen er fullstendig nøyTRALISERES blandingen ved tilsetning av en passende mengde
 20 saltsyre og den oppnådde suspensjonen konsentreres for en stor del (fjerning av metanolen). Det faste residu suspenderes ved å bruke vann og filtreres fra med suging. Etter grundig vasking med vann består det filtrerte residu av
 25 tittelforbindelsen, som etter tørking har et smp. på 237-240°C.

EF: C₂₂H₂₄N₂O₄ x 0,5 H₂O; MW: 389,46; utbytte: 80% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 67,85 H 6,47 N 7,19

funnet: C 68,05 H 6,62 N 7,24

30 Analogt med eksempel 7 oppnås de følgende 2 tittelforbindelser ved hydrolyse av de tilsvarende estere beskrevet over:

8. (-)-cis-6-(3-karboksyfenyl)-8,9-dimetoksyfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

EF: $C_{22}H_{24}N_2O_4$; MW: 380,45; utbytte: 76% av teoretisk; smp.
5 fra ca. 168° langsom agglutinerings, fra ca. 230°C dekomponering.

9. (-)-cis-6-(4-karboksyfenyl)-8,9-dietoksyfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin

EF: $C_{24}H_{28}N_2O_4$; MW: 408,50; utbytte: 88% av teoretisk; smp.
10 >240°C (dekomponering).

De følgende tittelforbindelser oppnås analogt med eksempel 1 når piperidinene passende substituert i 4-stilling anvendes som startforbindelser for cyklokondensasjonen. Disse oppnås på måten beskrevet under for startmaterialet A når
15 passende tereftalsyremonoamider anvendes.

10. (-)-cis-8,9-dietoksy-6-(4-dimetylamino-karbonyl-fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{26}H_{33}N_3O_3 \times HCl \times H_2O$; MW: 490,05; smp.: 142-150°C (fast
20 skummet produkt); utbytte: 46% av teoretisk;

Elementanalyse kalk.: C 63,73 H 7,40 Cl 7,23 N 8,57

funnet: C 64,08 H 7,32 Cl 7,48 N 8,31

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} = -28,9^\circ$ (c=1, metanol).

11. (-)-cis-8,9-dietoksy-6-(4-diisopropylaminokarbonyl-fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{30}H_{41}N_3O_3 \times HCl \times 1,4 H_2O$; MW: 553,37; smp.: 164-180°C
(uskarpt område); utbytte: 30% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 65,12 H 8,16 Cl 6,41 N 7,59

funnet: C 64,85 H 8,29 Cl 6,50 N 7,66

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -42,0^\circ$ (c=1, metanol)

12. (-)-cis-8,9-dimetoksy-6-(4-diisopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: C₂₈H₃₇N₃O₃ x HCl x 2,4 H₂O; MW: 542,32; smp.: 175-185°C
(uskarpt område); utbytte: 24% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 62,01 H 7,77 Cl 6,54 N 7,75
funnet: C 61,88 H 7,81 Cl 6,68 N 7,73

10 Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -60,6^\circ$ (c=1, metanol).

13. (-)-cis-8,9-dimetoksy-6-(4-dimetylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: C₂₄H₂₉N₃O₃ x HCl x 0,6 H₂O; MW: 454,79; smp.: 226-228°C
(dekomponering); utbytte: 21% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 63,38 H 6,92 Cl 7,80 N 9,24
funnet: C 63,10 H 7,13 Cl 8,12 N 9,14

15 Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -58,0^\circ$ (c=1, metanol).

14. (+)-cis-8,9-dietoksy-2-metyl-6-[4-(4-morfolino-karbonyl)fenyl]-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin-hydroklorid

EF: C₂₈H₃₅N₃O₄ x 1,25 HCl x H₂O; MW: 541,20; smp.: 165-170°C
(uskarpt område); utbytte: 45% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 62,14 H 7,12 Cl 8,19 N 7,76
funnet: C 62,30 H 7,21 Cl 7,96 N 7,35

25 Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = +12,4^\circ$ (c=1, metanol).

15. (+)-cis-8,9-dietoksy-6-(4-dicykloheksylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{36}H_{49}N_3O_3 \times 1,2 HCl \times 1,4 H_2O$; MW: 640,78; smp.: 195-202°C (uskarpt område); utbytte: 65% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 67,48 H 8,34 Cl 6,64 N 6,56
funnet: C 67,53 H 8,16 Cl 6,62 N 6,71

5 Optisk rotasjon $[\alpha]_D^{20} = +24,2^\circ$ (c=1, metanol).

16. (+)-cis-8,9-dietoksy-6-(4-N-cykloheksyl-N-isopropyl-aminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{33}H_{45}N_3O_3 \times 1,25 HCl \times 1 H_2O$; MW: 595,33; smp.: 163-195°C (uskarpt område); utbytte: 57% av teorisk;

10 Elementanalyse: kalk.: C 66,58 H 8,17 Cl 7,44 N 7,06
funnet: C 66,71 H 8,04 Cl 7,42 N 7,25

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ$ (c=1, metanol).

17. (+)-cis-8,9-dietoksy-6-(4-dibutylaminokarbonyl-fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

15

EF: $C_{32}H_{45}N_3O_3 \times 2 HCl \times 0,9 H_2O$; MW: 608,88; smp.: 144-162°C (uskarpt område; dekomponering); utbytte: 62% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 63,13 H 8,08 Cl 11,65 N 6,90
20 funnet: C 63,29 H 8,18 Cl 11,61 N 6,80

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} = +191,7^\circ$ (c=1, metanol).

18. (-)-cis-8,9-dietoksy-6-[4-(heksahydroazepin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydro-benzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

25 EF: $C_{30}H_{39}N_3O_3 \times 1,2 HCl \times 0,6 H_2O$; MW: 544,23; smp.: 138-154°C (uskarpt område); utbytte: 58% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 66,21 H 7,66 Cl 7,81 N 7,72
funnet: C 66,17 H 7,70 Cl 7,80 N 7,71

Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} = -11,5^\circ$ (c=1, metanol).

19. (-)-cis-9-etoksy-8-metoksy-6-(4-diisopropylamino-karbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydro-benzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{29}H_{39}N_3O_3 \times HCl \times 0,6 H_2O$; MW: 524,92; smp.: 175-179°C
(uskarpt); utbytte: 67% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 66,36 H 7,91 Cl 6,75 N 8,01
funnet: C 66,28 H 7,99 Cl 6,87 N 7,97

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -42,7^\circ$ (c=1, metanol).

20. (-)-cis-8-etoksy-9-metoksy-6-(4-diisopropylamino-karbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{29}H_{39}N_3O_3 \times 1,03 HCl \times 0,94 H_2O$; MW: 532,16; smp.: 176-179°C (uskarpt); utbytte: 43% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 65,49 H 7,94 Cl 6,87 N 7,90
funnet: C 65,43 H 7,71 Cl 6,86 N 7,99

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -48,0^\circ$ (c=1, metanol).

21. (-)-cis-9-etoksy-8-metoksy-6-(4-metoksykarbonyl-fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{24}H_{28}N_2O_4 \times 1,05 HCl \times 1,27 H_2O$; MW:; smp.: 150-160°C
(sintring, uskarpt område); utbytte: 89% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 61,37 H 6,78 Cl 7,92 N 5,96
funnet: C 61,39 H 6,77 Cl 7,93 N 5,94

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -84,3^\circ$ (c=1, metanol).

22. (-)-cis-9-etoksy-8-metoksy-6-(3-metoksykarbonyl-fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksa-hydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{24}H_{28}N_2O_4 \times HCl \times 0,66 H_2O$; MW: 456,82; smp.: sintring
fra ca. 140°C, langsom smelting med dekomponering oppe til
ca. 150°C; utbytte: 88% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 63,11 H 6,69 Cl 7,76 N 6,13

funnet: C 62,98 H 6,78 Cl 7,89 N 6,07

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -143,1^\circ$ (c=1, metanol).

23. (-)-cis-9-etoksy-8-metoksy-6-(4-dibutylaminokarbonyl-
fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{31}H_{43}N_3O_3 \times 1,1 HCl \times 1,17 H_2O$; MW: 566,82; smp.: 104-112°C (fast skummet produkt, langsom bortsmelting);

utbytte: 60% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 65,68 H 8,26 Cl 6,88 N 7,41

funnet: C 65,80 H 8,09 Cl 6,97 N 7,49

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -16,2^\circ$ (c=1, metanol).

24. (-)-cis-9-etoksy-8-metoksy-6-[4-(heksahydroazepin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksa-hydrobenzo[c][1,6]naftyridin

EF: $C_{29}H_{37}N_3O_3$; MW: 475,65; smp.: 136-142°C (uskarpt område, sintring fra ca. 125°C); utbytte 66% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 73,23 H 7,84 N 8,83

funnet: C 73,02 H 8,08 N 8,67

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -72,5^\circ$ (c=1, metanol).

25. (-)-cis-9-etoksy-8-metoksy-6-[4-(piperidin-1-yl-karbonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksa-hydrobenzo[c][1,6]naftyridin-hydroklorid

EF: $C_{28}H_{25}N_3O_3 \times 0,4 H_2O$; MW: 468,82; smp.: 79-82°C (uskarpt område); utbytte: 43% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 71,70 H 7,70 N 8,96

funnet: C 71,78 H 7,71 N 8,97

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -77,2^\circ$ (c=1, metanol).

Analogt med eksempel 7 oppnås de følgende 2 tittelforbindelsene ved hydrolyse av de tilsvarende estrene beskrevet over.

26. (-)-cis-6-(4-karboksyfenyl)-9-etoksy-8-metoksyfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrbenzo[c][1,6]naftyridin

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 1,1 H_2O$; MW: 414,29; smp.: 240-242°C

(dekomponering med rødfarging); utbytte: 91% av teoretisk;

5 Element analyse: kalk.: C 66,68 H 6,86 N 6,76

funnet: C 66,81 H 6,75 N 6,70

Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -109,7^\circ$ (c=1, metanol + 1,0 ekvivalent 0,1 N NaOH).

10 27. (-)-cis-6-(3-karboksyfenyl)-9-etoksy-8-metoksyfenyl-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin

EF: $C_{23}H_{26}N_2O_4 \times 0,54 H_2O$; MW: 404,17; smp.: 158-170°C (dekomponering); utbytte: 83% av teoretisk;

Elementanalyse: kalk.: C 68,36 H 6,75 N 6,93

Funnet: C 68,25 H 6,86 N 6,96

15 Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -150,7^\circ$ (c=1, metanol + 1,0 ekvivalent 0,1 N NaOH).

Startforbindelser

A. (-)-cis-tereftalsyre N-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]amid-monometylester

20 En løsning av monometyl-tereftaloylchlorid (fremstilt fra 2,2 g monometyl-tereftalt og tionylchlorid) i 5 ml diklormetan tilsettes dråpevis ved RT i løpet av 10 minutter til en løsning med 3 g (-)-cis-4-amino-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-metylpiperidin (fremstilt ved ekstraksjon av den frie

25 basen med diklormetan etter behandling av det tilsvarende dihydrokloridet ($[\alpha]^{20}_D = -57,1^\circ$, c=1, metanol) med for-
tynnet natriumhydroksidløsning) i 10 ml diklormetan og 1,9 ml trietylamin. Etter omrøring i ca. 2 t, ekstraheres blandingen med ca. 50 ml mett natriumhydrogenkarbonat-

30 løsning og den organiske fasen vaskes ytterligere to ganger med 50 ml vann hver gang og tørkes over natrimsulfat. Det

viskøse residu, gjenværende etter konsentrering, renses ved kolonnekromatografi. Hovedproduktfraksjonen konsentreres in vacuo for å gi et fast skummende residu som omkrystalliseres i en blanding av metanol og dietyleter (ca. 1 + 1 vol.). 2,3 g av tittelforbindelsen som har smp. 151-152°C oppnås; utbytte: 47% av teoretisk; EF: C₂₃H₂₈N₂O₅; MW: 412,48.

Elemental analysis: kalk: C 66,97 H 6,84 N 6,79
 funnet: C 66,82 H 6,97 N 6,97

10 Optisk rotasjon: [α]²²_D = -74,9° (c=1, metanol).

Ved å starte fra de tilsvarende startforbindelsene oppnås de følgende tittelforbindelser analogt med fremgangsmåten i henhold til eksempel A:

15 B. (-)-cis-isoftalsyre N-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-metyl-
piperidin-4-yl]amid-monometylester

EF: C₂₃H₂₈N₂O₅; MW: 412,49; utbytte: 63% av teoretisk; smp.: 122-123°C;

Optisk rotasjon: [α]²⁰_D = -30,6° (c=1, metanol).

20 C. (-)-cis-tereftalsyre N-[3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-
metylpiperidin-4-yl]amid-monoisopropylester

EF: C₂₅H₃₂N₂O₅; MW: 440,54; utbytte: 60% av teoretisk; smp.: 136-142°C (uskarpt);

Optisk rotasjon: [α]²⁰_D = -48,2° (c=1, metanol).

25 D. (-)-cis-tereftalsyre N-[3-(3,4-dietoksyfenyl)-1-
metylpiperidin-4-yl]amid-monometylester

EF: C₂₅H₃₂N₂O₅; MW: 440,54; utbytte: 55% av teoretisk; smp.: 169-173°C (uskarpt);

Optisk rotasjon: [α]²⁰_D = -66,4° (c=1, metanol).

30 Tittelforbindelsen oppnås ved fremgangsmåten beskrevet i eksempel A når (-)-cis-4-amino-3-(3,4-dietoksyfenyl)-1-

metylpiperidin som har optisk rotasjon $[\alpha]^{20}_D = -35,1^\circ$
(dihydroklorid, fast skummet råprodukt, $c=1$, metanol)
anvendes som aminkomponenten.

5 E. (-)-cis-tereftalsyre N-[3-(3,4-dietoksyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]amidmonoisopropylester

EF: $C_{27}H_{36}N_2O_5$; MW: 468,6; utbytte: 63% av teoretisk; smp.:
119-126°C (uskarpt);
Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -51,5^\circ$ ($c=1$, metanol).

10 F. (-)-cis-4-amino-3-(3,4-dietoksyfenyl)-1-metyl-piperidin-dihydroklorid

Tittelforbindelsen oppnås analogt med fremgangsmåten
beskrevet i DE 42 17 401 når de tilsvarende 3,4-dietoksy-
forbindelsene anvendes i eksemplene beskrevet der.

15 EF: $C_{16}H_{26}N_2O_2 \times 2HCl$; MW: 351,32; oppnådd som et fast skum-
met råprodukt; smp.: krymping og langsom bortsmelting fra
ca. 120°C, uskarpt smelteområde opp til ca. 150°C;
Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -35,1^\circ$ ($c=1$, metanol).

G. (-)-cis-N-[3-(3,4-dietoksyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]-4-(morfolin-4-karbonyl)benzamid

20 EF: $C_{28}H_{37}N_3O_5$; MW: 495,6; utbytte: 71% av teoretisk; smp.:
178-179°C;
Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -57,3^\circ$ ($c=1$, metanol).

H. (-)-cis-tereftalsyre N,N-dibutyl-N'-[3-(3,4-dietoksyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]diamid

25 EF: $C_{32}H_{47}N_3O_4 \times 0,25 H_2O$; MW: 537,75; utbytte: 76% av
teoretisk; smp.: 115-120°C;
Optikal rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -57,0^\circ$ ($c=1$, metanol).

I. (-)-cis-tereftalsyre N-cykloheksyl-N'-[3-(3,4-dietoksyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]-N-isopropyl-diamid

EF: $C_{33}H_{47}N_3O_4$; MW: 549,76; utbytte: 66% av teoretisk; smp.: 59-64°C (uskarpt område, fast skum);

5 Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} = -39,9^\circ$ (c=1, metanol).

J. (-)-cis-tereftalsyre N,N-diisopropyl-N'-[3-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]diamid

CH: $C_{29}H_{41}N_3O_4$; MW: 495,67; utbytte: 91% av teoretisk; smp.: 75-82°C (uskarpt område, fast skum);

10 Optisk rotasjon: $[\alpha]_D^{20} = -60,1^\circ$ (c=1, metanol).

K. (-)-cis-tereftalsyre N,N-diisopropyl-N'-[3-(4-etoksy-3-metoksyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]diamid

EF: $C_{29}H_{41}N_3O_4$; MW: 495,67; utbytte: 89% av teoretisk; smp.: 72-80°C (uskarpt område, fast skum).

15 L. (-)-cis-tereftalsyre N,N-dibutyl-N'-[3-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-1-metylpiperidin-4-yl]diamid

EF: $C_{31}H_{45}N_3O_4$; MW: 523,73; utbytte: 90% av teoretisk; smp.: 98-102°C.

20 M. (-)-cis-4-(heksahydroazepin-1-karbonyl)-N-[3-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-1-piperidin-4-yl]benzamid

EF: $C_{29}H_{39}N_3O_4$; MW: 493,66; utbytte: 98% av teoretisk smp.: 63-66°C (uskarpt område, fast skum).

De følgende forbindelse oppnås analogt med fremgangsmåten beskrevet i DE 42 17 401 når de tilsvarende 4-etoksy-3-
25 metoksy- eller 3-etoksy-4-metoksyforbindelser anvendes i eksemplene beskrevet der:

N. (-)-cis-4-amino-3-(4-etoksy-3-metoksyfenyl)-1-metylpiperidin-dihydroklorid

EF: $C_{15}H_{24}N_2O_2 \times 2 HCl \times 0,32 H_2O$; MW: 343,06; smp.: 241-243°C;

5 Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -59,5^\circ$ (c=1, metanol).

O. (-)-cis-4-amino-3-(3-etoksy-4-metoksyfenyl)-1-metyl-piperidin-dihydroklorid

EF: $C_{15}H_{24}N_2O_2 \times 2 HCl \times 0,96 H_2O$; MW: 354,52; smp.: 252-254°C;

10 Optisk rotasjon: $[\alpha]^{20}_D = -65,5^\circ$ (c=1, metanol).

Kommersiell anvendelighet

Forbindelsene i henhold til oppfinnelsen har verdifulle farmakologiske egenskaper som gjør dem kommersielt anvendelige. Som selektive inhibitorer av type 3 og 4 av cyklisk nukleotid fosfordiesterase (PDE3, PDE4), er de på den ene siden egnet som bronkialterapeutika (for behandlingen av luftveis obstruksjoner på grunn av deres dilaterende og cilie-stimulerende virkning, men også på grunn av deres respiratoriske hastighet- og respiratoriske drivkrafts-
15 økende virkning), men på en annen side spesielt for behandlingen av forstyrrelser av inflammatorisk natur, f.eks. av luftveiene (astma profylakse), av huden, av tarmen, av øynene og av leddene, hvilke medieres av mediatorer slik som interferoner, medlemmer av tumornekrosefaktorfamilien,
20 interleukiner, chemokiner, koloni-stimulerende faktorer, vekstfaktorer, lipidmediatorer (f.eks. inter alia, PAF, plateaktiveringsfaktor), bakterielle faktorer (f.eks. LPS), immunoglobuliner, oksygen friradikaler og relaterte fri-radikaler (f.eks. nitrogenmonoksid NO), biogene aminer
30 (f.eks. histamin, serotonin), kininer (f.eks. bradykinin), neurogene mediatorer (slik som substans P, neurokinin), proteiner slik som, f.eks., granulært innhold av leukocytter (inter alia kationiske proteiner av eosinofiler) og

adherente proteiner (f.eks. integriner). Forbindelsen i henhold til oppfinnelsen har glattmuskel-relakserende virkning, f.eks. i område av det bronkiale systemet, av blodsirkulasjonen, og de efferente urinpassasjer. Videre har de en cilie-frekvensøkende virkning, f.eks. i det bronkiale system.

I denne kontekst utmerker forbindelsen i henhold til oppfinnelsen seg ved lavt toksitet, god human aksept, god enteral absorpsjon og høy biotilgjengelighet, stor terapeutisk bredde, fraværet av signifikante bieffekter og god vannløslighet.

På grunn av deres PDE-inhiberende egenskaper kan forbindelsen i henhold til oppfinnelsen anvendes som terapeutika i human- og veterinær medisin, hvor de kan anvendes, f.eks. for behandling og profylakse av de følgende sykdommer: akutte og kroniske (spesielt inflammatoriske og allergeninduserte) luftveis forstyrrelser av forskjellig opprinnelse (bronkitt, allergisk bronkitt, bronkial astma); forstyrrelse med en reduksjon av cilieaktiviteten eller med økte krav til cilieklarering (bronkitt, mucoviscidose); dermatoser (spesielt celledeling, inflammatorisk og allergisk type (slik som, f.eks., psoriasis (vulgaris), toksisk og allergisk kontakteksem, atopisk eksem, seboréisk eksem, lichen simpleks, solbrenthet, kløe i det anogenitale område, alopecia areata, hypertrofiske arr, lupus erythematosus discoides, follikulær og alminnelige pyodermier, endogen og eksogen akne, akne rosea og andre celledelinger, inflammatoriske og allergiske hudforstyrrelser; forstyrrelser som er basert på overskuddsfrigivelse av TNF og leukotiner, det vil si f.eks. forstyrrelser av artritt typen (reymatoidartitt, revmatoid spondylitt, osteoartritt og andre artrittiske tilstander), systemisk lupus erythematosus, forstyrrelser i immunsystemet (AIDS), inklusive AIDS-relaterte cefalopatier, autoimmune forstyrrelser slik som diabetes mellitus (Type I, autoimmun diabetes), multippel sklerose og av typen virus-, bakteriell- eller parasitt-indusert

demyeliniserende sykdommer, cerebral malaria eller Lymes sykdom, sjokk symptomer [septisk sjokk, endotoksin sjokk, gram-negativ sepsis, toksisk sjokk syndrom og ARDS (adult respiratory distress syndrome)] og også generaliserte
5 inflammasjoner i gastrointestinale område (Chronssykdom og ulserøs kolitt); forstyrrelser som er basert på allergiske og/eller kroniske, mangelfulle immunologiske reaksjoner i område av de øvre luftveier (farynks, nese) og i de omkringliggende områder (paranasale sinuser, øyne), slik
10 som, f.eks. allergisk rinitt/sinusitt, kronisk rinitt/sinusitt, allergisk konjunktivitt og også nasale polyper; og også forstyrrelser i det sentrale nervesystem slik som hukommelsesforstyrrelser og Alzheimers sykdom, candidiasis, leishmaniar og lepra.

15 På grunn av deres vasorelaxerende aktivitet kan forbindelsen i henhold til oppfinnelsen også anvendes for behandling av høyt blodtrykks forstyrrelser av forskjellige opprinnelser slik som, f.eks., pulmonal høyt blodtrykk og de ledsagende symptomer forbundet dermed, for behandlingen
20 av erektil dysfunksjon eller kolikk av nyrene og ureterene i forbindelse med nyrestener.

På grunn av deres cAMP-økende virkning kan de imidlertid også anvendes for forstyrrelser i hjertet som kan behandles med PDE-inhibitorer, slik som, f.eks. hjerteinsufisens, og
25 også som antitrombotiske, plateaggregerings-inhibiserende substanser.

Oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av forbindelsen i henhold til oppfinnelsen for fremstillingen av medikamenter for behandlingen og/eller profylaksen av de nevnte sykdom-
30 mene.

Oppfinnelsen vedrører ytterligere medikamenter for behandlingen og/eller profylaksen av de nevnte sykdommene og som inneholder én eller flere av forbindelsene i henhold

til oppfinnelsen sammen med de vanlige farmasøytiske hjelpestoffer og/eller eksipienter.

Substansene i henhold til oppfinnelsen er også fordelaktig egnet for kombinasjon med andre substanser som gir stimulering av cAMP, slik som prostaglandiner (PGE2, PGI2 og prostacyclin) og deres derivater, direkte adenylat-cyklase-stimulatorer slik som forskolin og relaterte substanser, eller substanser som indirekte stimulerer adenylatcyklase, slik som katekolaminer og adrenergiske-resept-agonister, spesielt beta-mimetika. I kombinasjon, på grunn av deres cAMP-degraderings-inhiberende virkning, viser de i dette tilfelle en synergistisk, superadditiv aktivitet. Dette fører til, f.eks. deres anvendelse i kombinasjon med PGE2 for behandlingen av pulmonal hypertensjon.

Medikamentene fremstilles ved fremgangsmåter kjente per se familiære for fagmannen. Som medikamenter er forbindelsene i henhold til oppfinnelsen (= aktive forbindelser) enten anvendt som sådan, eller fortrinnsvis i kombinasjon med egnede farmasøytiske hjelpestoffer, f.eks. i form av tabletter, belagte tabletter, kapsler, stikkpiller, poser, emulsjoner, suspensjoner, geler eller løsninger, inneholdet av den aktive forbindelse er fordelaktig mellom 0,1 og 95%.

Fagmannen er på basis av sin ekspertkunnskap familiær med hjelpestoffer som er egnet for de ønskede farmasøytiske formuleringer. Ved siden av løsemidler, geldannende midler, salvebasiser og andre aktive forbindelseseksipienter, er det også mulig å anvende, f.eks. antioksidanter, dispergeringsmidler, emulgatorer, konserveringsmidler, oppløsningsmidler eller permeabilitetspromotorer.

For behandlingen av forstyrrelser i det respiratoriske system administreres forbindelsene i henhold til oppfinnelsen fortrinnsvis også ved inhalasjon. For denne hensikten administreres disse enten direkte som et pulver

(fortrinnsvis i mikronisert form) eller ved atomisering av løsninger eller suspensjoner som inneholder dem. Med hensyn på preparatene og administrasjonsformene gjøres referanse for eksempel til detaljene i europeisk patent 163 965.

5 For behandling av dermatoser anvendes forbindelsen i henhold til oppfinnelsen spesielt i form av de medikamenter egnet for topisk applikasjon. For produksjonen av medikamentene blandes forbindelsene i henhold til oppfinnelsen (= aktive forbindelser) fortrinnsvis med egnede farmasøytiske
10 hjelpestoffer og prosesseres ytterligere for å gi egnede farmasøytiske formuleringer. Egnede farmasøytiske formuleringer som kan nevnes er f.eks. pulvere, emulsjoner, suspensjoner, sprayer, oljer, salver, fete salver, kremer, pastaer, geler eller løsninger.

15 Medikamentene i henhold til oppfinnelsen fremstilles ved fremgangsmåter kjent per. se. Doseringen av de aktive forbindelsene skjer i størrelsesorden vanlig for PDE-inhibitorer. Således inneholder topiske applikasjonsformer (slik som, f.eks. salver) for behandling av dermatoser de
20 aktive forbindelser i en konsentrasjon på, f.eks. 0,1-99%. Administrasjonsdosen ved inhalasjon er vanligvis mellom 0,01 og 10 mg per spraysprut. Den vanlige dosen i tilfelle med systemisk terapi (p.o. eller i.v.) er mellom 0,1 og 200 mg per administrasjon.

25 Biologiske undersøkelser

I undersøkelsen av PDE4-inhibering på det cellulære nivå har aktivering av inflammatoriske celler spesiell viktighet. Et eksempel som kan nevnes er den FMLP (N-formylmetionylleusylfenylalanin)-indusert superoksid produksjon
30 av nøtrofile granulocytter, som kan måles som luminolpotensiert kjemoluminescens [McPhail LC, Strum SL, Leone PA and Sozzani S, The neutrophil respiratory burst mechanism. In "Immunology Series" 1992, 57, 47-76; ed. Coffey RG (Marcel Decker, Inc., New York-Basel-Hong Kong)].

Substanser som inhiberer kjemoluminescens og cytokinsekresjon og sekresjonen av inflammasjonsøkende mediatorer i inflammasjonsceller, spesielt nøtrofile og eosinofile granulocytter, er de som inhiberer PDE4. Dette isoenzym av fosfodiesterase-familiene er spesielt representert i granulocytter. Dets inhibering fører til en økning i den intracellulære cyklisk-AMP-konsentrasjon og således til inhiberingen av cellulær aktivering. PDE4-inhibering av substansene i henhold til oppfinnelsen er således en sentral indikator på undertrykkningen av inflammasjonsprosesser. (Giembycz MA, Could isoenzyme-selective phosphodiesterase inhibitors render bronchodilatory therapy redundant in the treatment of bronchial asthma? *Biochem Pharmacol* 1992, 43, 2041-2051; Torphy TJ et al., Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for treatment of asthma. *Thorax* 1991, 46, 512-523; Schudt C et al., Zardaverine: a cyclic AMP PDE3/4 inhibitor. In "New Drugs for Asthma Therapy", 379-402, Birkhäuser Verlag Basel 1991; Schudt C et al., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1991, 344, 682-690; Nielson CP et al., Effects of selective phosphodiesterase inhibitors on polymorphonuclear leukocytes respiratory burst. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86, 801-808; Schade et al.; The specific type 3 and 4 phosphodiesterase inhibitor zardaverine suppress formation of tumor necrosis factor by macrophages. *European Journal of Pharmacology*, 1993, 230, 9-14).

A. Metodikk

1. Inhibering av PDE-isoenzymer

PDE-aktiviteten ble bestemt i henhold til Thompson et al. (1) med noen modifikasjoner (2). Testprøvene inneholdt 40 mM tris HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl₂, 0,5 μM cAMP eller cGMP, [³H] cAMP eller [³H]cGMP (ca. 50 000 cpm/prøve), de PDE isoenzym-spesifikke tilsetninger beskrevet i større detalj under, de indikerte inhibitor-konsentrasjoner og en alikvot

av enzymløsningen i et totalt prøvevolum på 200 μ l. Stam-
løsninger av forbindelsene som skal undersøkes i DMSO ble
fremstilt i konsentrasjoner slik at DMSO-innholdet i test-
prøvene ikke overskred 1 vol% -for å unngå en effekt på
5 PDE-aktiviteten. Etter preinkubering ved 37°C i 5 minutter
ble reaksjonen startet ved tilsetning av substratet (cAMP
eller cGMP). Prøvene ble inkubert ved 37°C i ytterligere 15
minutter. Reaksjonen ble terminert ved tilsetning av 50 μ l
0,2 N HCl. Etter avkjøling på is i 10 minutter og tilset-
10 ting av 25 μ g 5'-nukleotidase (slangegift fra *Crotalus*
atrox), ble blandingen igjen inkubert ved 37°C i 10 minut-
ter og prøvene ble deretter applisert på QAE Sephadex A-25
kolonner. Kolonnene ble eluert med 2 ml 30 mM ammonium-
formiat (pH 6,0). Eluatets radioaktivitet ble målt og kor-
15 rigert av de tilsvarende blindverdier. Delen av hydrolysert
nukleotid overskred i ingen tilfeller 20% av den originale
substratkonsentrasjon.

PDE1 (Ca^{2+} /kalmodulin-avhengig) fra bovin hjerne: inhi-
beringen av dette isoenzym ble undersøkt i nærvær av Ca^{2+}
20 (1 mM) og kalmodulin (100 nM) ved å bruke cGMP som et sub-
strat (3).

PDE2 (cGMP-stimulert) fra rottehjerter ble rensset kroma-
tografisk [Schudt et al. (4)] og undersøkt i nærvær av cGMP
(5 μ M) ved å bruke cAMP som et substrat.

25 PDE3 (cGMP-inhibert) og PDE5 (cGMP-spesifikk) ble undersøkt
i homogenater av humane blodplater [Schudt et al. (4)] ved
å bruke cAMP eller cGMP som et substrat.

PDE4 (cAMP-spesifikk) ble undersøkt i cytosolen av humane
polymorfonukleære leukocytter (PMNL) [isolert fra leukocyt-
30 konsentrater, se Schudt et al. (5)] ved å bruke cAMP som et
substrat. PDE3-inhibitoren motapizon (1 μ M) ble brukt for å
undertrykke PDE3-aktiviteten emanerende fra kontaminerende
blodplater.

2. Inhibering av dannelsen av reaktive oksygen-spesis i human PMNL

Dannelsen av reative oksygen-spesier bestemt ved hjelp av luminol-potensiert kjemoluminescens (5) og isolasjonen av PMNL fra humant blod (6) ble utført hovedsakelig som beskrevet i (5) og (6): like store porsjoner (0,5 ml) av cellesuspensjonen (10^7 celle/ml) ble preinkubert ved 37°C i 5 minutter i fravær eller nærvær av forbindelsene som skulle undersøkes i en bufferløsning omfattende 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 10 mM HEPES, 1 mM $\text{CaCl}_2/\text{MgCl}_2$, 1 mg/ml glukose, 0,05% (vekt/vol) BSA (bovint serum albumin), $10\ \mu\text{M}$ luminol og $4\ \mu\text{M}$ mikroperoksidase. Stamløsninger av forbindelsene som skulle undersøkes i DMSO ble fremstilt i konsentrasjoner slik at DMSO-innholdet i testprøvene ikke overskred 0,1 vol% -for å unngå en effekt på PDE-aktivitet. Etter preinkubering ble testprøvene overført til måleapparatet ["MultiBiolumnat" LB 9505C fra Berthold (Wildbad, Germany)] før stimulering med reseptoragonisten FMLP (N-formylmetionylleusylfenylalanin, 100 nM). kjemoluminescensen ble tatt opp kontinuerlig i 3 minutter: fra dette ble AUC-verdiene kalkulert.

3. Statistikk

IC_{50} -verdiene ble bestemt fra konsentrasjon-inhiberingskurvene ved ikke-lineær regresjon ved å bruke GraphPad InPlot™ programmet (GraphPad Software Inc., Philadelphia, USA).

4. Referanser

- (1) Thompson W.J. og Appleman M.M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme; Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92.

- (2) Bauer A.C. og Schwabe U., An improved assay of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase with QAE Sephadex A-25; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1980, 311, 193-198.
- 5 (3) Gietzen K., Sadorf L. og Bader H., A model for the regulation of the calmodulin-dependent enzymes erythrocyte Ca²⁺ -transport ATPase and brain phosphodiesterase by activators and inhibitors; Biochem. J. 1982, 207, 541-548.
- 10 (4) Schudt C., Winder S., Müller B. og Ukena D., Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes; Biochem. Pharmacol. 1991, 42, 153-162.
- (5) Schudt C., Winder S., Forderkunnz S., Hatzelmann A. og ullrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of cAMP and Ca; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 15 1991, 344, 682-690.
- (6) Hatzelmann A. og Ullrich V., Regulation of 5-lipoxygenase activity by the glutathione status in human polymorphonuclear leukocytes; Eur. J. Biochem. 1987, 20 169, 175-184.

B. Resultater

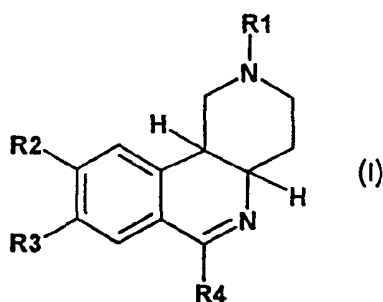
I tabell 1 under er inhibitor konsentrasjonene bestemt i henhold til seksjon A1 [inhibitor konsentrasjoner som log - 25 IC₅₀ (mol/l)] for forbindelsen i henhold til oppfinnelsen indikert for forskjellige PDE-isozymer. Tallene på forbindelsene tilsvarer eksempelnumrene.

Tabell 1

Forbindelse	PDE5	PDE4	PDE3	PDE2	PDE1
[-log C ₅₀ , mol/l]					
3		6,45	7,14		
4	5,45	7,54	6,67	4,80	<4
5		7,75	7,15		
11		7,85	7,23		
16		7,96	6,73		
17		7,94	6,38		
18		7,87	6,74		
19		8,18	7,56		
21		7,67	6,34		
23		8,56	6,64		
24		8,51	7,64		

P a t e n t k r a v

1. Forbindelser med formel I



hvor

R1 er 1-4C-alkyl,

R2 er 1-4C-alkoksy,

15 R3 er 1-4C-alkoksy,

R4 er et fenylnradikal som er substituert med R6, hvor

R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor

R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy, og

20 R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre er hydrogen, 1-7C-alkyl eller 3-7C-cykloalkyl, eller hvor R81 og R82, sammen og inklusive nitrogenatomet til hvilket begge er bundet, er et 1-pyrrolidinyl-, 1-piperidyl-, 1-heksahydroazepinyl- eller 4-morfolinylradikal, og saltene av disse forbindelsene.

25 2. Forbindelser med formel I ifølge krav 1, hvor

R1 er 1-4C-alkyl,

R2 er 1-4C-alkoksy,

R3 er 1-4C-alkoksy,

R4 er et fenylnradikal som er substituert med R6, hvor

30 R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor

R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy, og

R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre er hydrogen, 1-7C-alkyl eller 3-7C-cykloalkyl, eller hvor R81 og R82, sammen og inklusiv nitrogenatomet til hvilket

de begge er bundet, er et 1-piperidyl-, 1-heksahydroazepinyl- eller 4-morfolinylnradikal, og saltene av disse forbindelsene.

3. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,

5 hvor

R1 er metyl,
R2 er 1-4C-alkoksy,
R3 er 1-4C-alkoksy,
R4 er et fenylnradikal som er substituert med R6, hvor
10 R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor
R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy og
R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre er hydrogen, 1-7C-alkyl eller 3-7C-cykloalkyl, eller hvor R81 og R82, sammen og inklusiv nitrogenatomet til hvilket
15 de begge er bundet, er et 1-piperidyl-, 1-heksahydroazepinyl- eller 4-morfolinylnradikal, og saltene av disse forbindelsene.

4. Forbindelser med formel I ifølge krav 1, hvor

R1 er metyl,
20 R2 er metoksy eller etoksy
R3 er metoksy eller etoksy,
R4 er et fenylnradikal som er substituert med R6, hvor
R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor
R7 er hydroksyl eller 1-8C-alkoksy, og
25 R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre er hydrogen eller 1-4C-alkyl eller 5-7C-cykloalkyl, eller hvor R81 og R82, sammen og inklusive nitrogenatomet til hvilket begge er bundet, er et 1-piperidyl-, 1-heksahydroazepinyl- eller 4-morfolinylnradikal,
30 og saltene av disse forbindelsene.

5. Forbindelser med formel I ifølge krav 1, hvor

R1 er metyl,

R2 er etoksy,

R3 er metoksy eller etoksy,

5 R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor

R6 er CO-R7 eller CO-R8, hvor

R7 er 1-4C-alkoksy og

R8 er N(R81)R82, hvor R81 og R82 uavhengig av hverandre er 1-4C-alkyl eller 5-7C-cykloalkyl, eller hvor R81 og R82,

10 sammen og inklusiv nitrogenatomet til hvilket de begge er bundet, er et 1-piperidyl- eller 1-heksahydroazepinyl-radikal,

og saltene av disse forbindelsene.

6. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,

15 hvor hydrogenatomene i stillingene 4a og 10b er i cis-stilling relativt til hverandre, eller saltene av disse forbindelsene.

7. Forbindelser med formel I ifølge krav 1, som i stillingene 4a og 10b har den samme absolutte konfigurasjon som

20 forbindelsen (-)-cis-4-amino-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-metylpiperidin-dihydroklorid som har den optiske rotasjon $[\alpha]_D^{22} = -57,1^\circ$ (c=1, metanol), hvilken kan anvendes som et startmateriale.

8. Forbindelse valgt fra gruppen bestående av

25 cis-8,9-dietoksy-6-(4-isopropoksykarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-naftyridin;

cis-8,9-dietoksy-6-(4-diisopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin;

30 cis-8,9-dietoksy-6-(4-N-cykloheksyl-N-isopropylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin;

cis-8,9-dietoksy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c]-[1,6]naftyridin;

cis-8,9-dietoksy-6-(4-(heksahydroazepin-1-ylkarbonyl)-
fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]-
naftyridin;

cis-8,9-dietoksy-6-[4-(piperidin-1-ylkarbonyl)fenyl]-2-
5 metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin;

cis-9-etoksy-8-metoksy-6-(4-diisopropylaminokarbonyl-
fenyl)-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]
naftyridin;

cis-9-etoksy-8-metoksy-6-(4-dibutylaminokarbonylfenyl)-2-
10 metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin;

cis-9-etoksy-8-metoksy-6-[4-(heksahydroazepin-1-ylkar-
bonyl)fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo-[c]-
[1,6]naftyridin;

cis-9-etoksy-8-metoksy-6-[4-(piperidin-1-ylkarbonyl)-
15 fenyl]-2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naf-
tyridin

og saltene av disse forbindelsene, som kan fremstilles ved
å starte fra (-)-cis-4-amino-3-(3,4-dietoksyfenyl)-1-metyl-
piperidin-dihydroklorid eller (-)-cis-4-amino-3-(3-etoksy-
20 4-metoksy)-1-metylpiperidin-dihydroklorid.

9. Medikament omfattende én eller flere forbindelser i
henhold til krav 1 sammen med de vanlige farmasøytiske
hjelpestoffene og/eller eksipientene.

10. Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1 for frem-
25 stillingen av medikamenter for behandlingen av luftveis-
forstyrrelser og/eller dermatoser.

11. Forbindelser med formel I ifølge krav 5, hvor

R1 er metyl,
R2 er etoksy,
30 R3 er metoksy,
R4 er et fenylradikal som er substituert med R6, hvor
R6 er CO-R8, hvor
R8 er N(R81)R82, og

R81 og R82 er isopropyl,
og saltene av disse forbindelser.

12. Forbindelse med formel I ifølge krav 7, som er (-)-
cis-9-etoksy-8-metoksy-6-(4-diisopropylaminokarbonylfenyl)-
s 2-metyl-1,2,3,4,4a,10b-heksahydrobenzo[c][1,6]naftyridin
eller et salt derav.