



C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen
Päättö 1981.10.10 10 10 1987

(51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 D 487/04

/(C 07 D 487/04, 209:00, 239:00)

SUOMI-FINLAND

(FI)

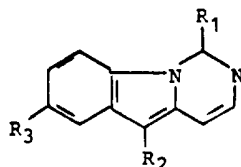
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	812483
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	11.08.81
(23) Alkuperä - Giltighetsdag	11.08.81
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	04.02.83
(44) Nähtävöskäpanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	03.08.81
Sveitsi-Schweiz(CH) 5010/81-7	
Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) Ciba-Geigy AG, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Ulrich Renner, Riehen, Knut A. Jaeggi, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
(54) Analogiamenetelmä terapeuttisesti vaikuttavien pyrimido/1,6-a/indoli-
johdannaisien valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning
av terapeutiskt verkande pyrimido/1,6-a/indolderivat

(57) Tiivistelmä:

Keksintö koskee menetelmää uusien antiflogistisesti ja/
tai analgeettisesti vaikuttavien pyrimido(1,6-a)indolijohdan-
naisien valmistamiseksi, joiden kaava on



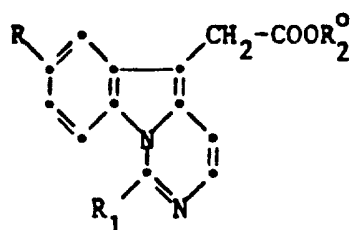
jossa R₁ merkitsee mahdollisesti p-asemassa 1-4 C-atomia si-
sältävällä alkyyli- tai alkyylitiolla, 1-4 C-atomia sisältävällä alkaani-
sulfinyyllillä, 1-4 C-atomia sisältävällä alkoksilla, tai fluo-
rilla, kloorilla tai bromilla substituoitua fenyylillä, tienyy-
lillä tai mahdollisesti 1-4 C-atomia sisältävällä alkyyli-
substituoitua pyridiylillä, R₂ on karboksimeetyli tai 1-5 C-
atomia sisältävä alkoksikarbonyylimetyyli, R₃ merkitsee vetyä,
1-4 C-atomia sisältävää alkoksia, tai fluoria, klooria tai
bromia. Uudet yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnettujen me-
netelmien mukaisesti.

(57) Sammandrag:

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av
nya antiflogistiskt och/eller analgetiskt verksamma pyrimi-
do(1,6-a)indolderivat med formeln
där R₁ betyder eventuellt i p-ställningen med alkyltio med
1-4 C-atomer, med alkansulfinyl med 1-4 C-atomer, alkoxi med
1-4 C-atomer, eller med fluor, klor eller brom substituerad
fenyli, tienyli, eller eventuellt med alkyl med 1-4 C-atomer
substituerad pyridyl, R₂ är karboximetyl eller alkoxikarbo-
nylmetyl med 1-5 C-atomer, R₃ betyder väte, alkoxi med 1-4
C-atomer, eller fluor, klor eller brom. De nya föreningarna
framställs enligt i och för sig kända metoder.

Analogiamenetelmä terapeuttisesti vaikuttavien pyrimido-[1,6-a]-indolijohdannaisten valmistamiseksi - Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt verkande pyrimido-[1,6-a]indolderivat

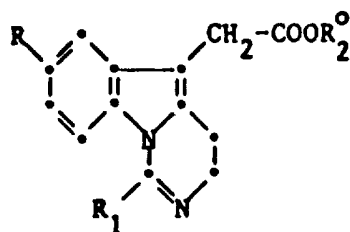
Keksintö koskee analogiamenetelmää terapeuttisesti vaikuttavien pyrimido[1,6-a]indolijohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on (I)



(I),

jossa kaavassa kun R on fluori, R₁ on fenyyli, p-metoksi- tai p-metyylisulfinyyllifenyyli, tai kun R on metoksi, R₁ on pikolinyyli, tai kun R on vety, R₁ on tienyyli, ja R₂^o on kulloinkin vety tai etyyli.

Keksinnön mukaisesti valmistetaan uudet yhdisteet siten, että dehydrataan kaavan (XI)



(XI),

mukainen yhdiste tai sen suola lohkaisemalla vety, jolloin samalla muodostuu lisäsidoks, tai hydrolysoidaan kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R₂^o tarkoittaa etyyliä, tai esteröidään kaavan I mukainen yhdiste, tai sen suola, jossa R₂^o on vety, tai haluttaessa muutetaan keksinnön mukaisesti saatava vapaa kaavan I mukainen yhdiste suolaksi tai keksinnön mukaisesti saatava suola vapaaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi tai vast. toiseksi suolaksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat ovat mieluummin

farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja, kuten vastaavia happoadditiosuoloja tai emästen kanssa valmistettuja suoloja. Sopivia happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi suolat, jotka on valmistettu epäorgaanisten happojen, kuten mineraalihappojen, tai orgaanisten happojen, kuten sulfamiinihappojen, esim. sykloheksyyli-sulfamiinihapon, mahdollisesti tyydyttymättömien dikarboksyylihappojen tai mahdollisesti hydroksilla lisäksi substituoitujen tai vast. lisäksi okson ja/ tai karboksin sisältävien karboksyylihappojen, tai sulfonihappojen kanssa. Mineraalihappoja ovat esimerkiksi rikkihappo tai halogeenivetyhapot, kuten bromi- tai kloorivetyhappo. Mahdollisesti tyydyttymättöminä dikarboksyylihappoina tulevat kysymykseen esim. oksaalihappo, maloni-, fumaari- tai maleiinihappo, mahdollisesti hydroksilla lisäksi substituoituna tai vast. lisäksi okson ja/ tai karboksin sisältävinä karboksyylihappoina käytetään esim. viini-, omena-, palorypäle- tai sitruunahappoa. Sulfonihappoja ovat esim. bentseeni-, p-tolueeni- tai metaanisulfonihappo.

Sopivia emästen kanssa valmistettuja suoloja ovat esimerkiksi metalli-, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolat, esim. natrium-, kalium- tai magnesiumsuolat, siirtymämetallisuolat, kuten sinkki- ja kuparisuolat, tai ammoniakin kanssa valmistetut suolat tai substituoitujen orgaanisten amiinien, kuten morfoliinin, tiomorfoliinin, piperidiinin, pyrrolidiinin, tai mono-, di- tai vast. trialempialkyyliamiinien tai moni-, di- tai vast. trihydroksialempialkyyliamiinien, esim. moni-, di- tai trietanoliniinin suolat. Monoalempialkyyliamiineja ovat esimerkiksi etyyli- tai tert.-butyyliamiini. Dialempialkyyliamiineja ovat esim. dietyyli- tai dipropyyliamiini, ja trialempialkyyliamiineina tulevat kysymykseen esim. trietyyli-, tributyyliamiini- tai dimetyylipropyyliamiini.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Etenkin niillä on erinomainen antinosiseptiivinen (analgeettinen) vaikutus, joka voidaan osoittaa esimerkiksi etikkahappo-Writhing-syndrooman avulla ro-

tassa annosalueella n. 1 - n. 30 ml/kg p.o. ja fenyyli-p-bentsokinoni-Writhing-testissä hiiressä annosalueella n. 1 - n. 30 mg/kg p.o.

Edelleen niillä on selvä anti-inflammatorinen ja anti-artriittinen vaikutus, joka voidaan osoittaa normaalin rotan kaoliinikäpäläödeeman estolla annosalueella n. 10-100 mg/kg p.o. ja joka voidaan lisäksi osoittaa rotan Carragenin-käpäläödeemassa julkaisusa Pasquale et al., Agents and Actions, 5, 256 (1976) esitetyn menetelmän mukaisesti annosten ollessa n. 3 - n. 300 mg/kg p.o.

Tämän lisäksi kaavan I mukaiset yhdisteet estävät kuraatiivisessa annostuksessa annettaessa neljä kertaa n. 10-100 mg/kg p.o. adjuvantti-artritisi-rotan kaoliinikäpäläödeeman.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat vaikutukseltaan selvästi parempia kuin vastaavat 3,4-dihydro-pyrimido[1,6-a]-indoliyhdisteet ainakin yhdessä edellä mainituista farmakologisista malleista. Ne ovat yleensä myös hydrolyysikestävempiä ja siten paremmin varastoinninkestäviä. Uudet yhdisteet ovat tästä syystä erittäin sopivia lääkeaineiksi käsiteltäessä tulehdussairauksia, ennen kaikkea reumaattisia tai vast. artriittisia sairauksia, antiflogistisina ja/tai perifeerisinä analgeettisina aineina.

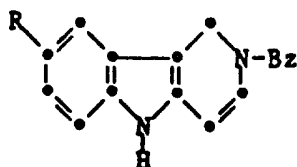
Keksintö koskee nimenomaan menetelmää kaavan I mukaisen esimerkeissä mainittujen yhdisteiden ja niiden suolojen, etenkin niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistamiseksi.

Seuraavassa mainituilla yhdisteillä on aivan erityisesti edellä mainitut edut. Niillä on esimerkiksi erittäin selvä antinosiseptiivinen vaikutuskomponentti, mikä heijastuu fenyyli-p-bentsokinoni-Writhing-kokeessa saadussa ED₅₀-arvos-
sa:

Yhdiste	ED ₅₀ -arvo [mg/kg]
7-fluori-1-(-metaanisulfinyyli-fenyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappo	4
7-fluori-1-fenyyli-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappo	1
1-(2-tienyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappo	0,2

Dehydraus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla, etenkin korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi n. 100 - n. 300 °C:n lämpötila-alueella, ja käyttämällä dehydrausainetta. Tällaisina aineina tulevat kysymykseen esimerkiksi dehydrauskatalyysaattorit, esim. sivuryhmäalkuaineet, mieluummin sivuryhmän VIII alkuaineet, kuten palladium tai platina, tai niiden suolat, kuten rutenium-trifenyyli-fosfidi-kloridi, jolloin katalyysaattorit on mahdollisesti levitetty sopivan kantamateriaalin, kuten hiilen, alumiinioksidin tai piioksidin päälle. Muita dehydrausaineita ovat esimerkiksi kinonit, kuten p-bentsokinoni, esim. tetrakloori-p-bentsokinoni tai 2,3-dikloori-5,6-disyano-p-bentsokinoni, tai antrakinonit, esim. fenantreeni-9,10-kinoni. Reaktio suoritetaan inertissä, mahdollisesti korkeassa lämpötilassa kiehuvaassa liuottimessa, kuten eetterissä, esim. difenyylietterissä, tarvittaessa paineessa, suljetussa astiassa ja/tai inertin kaasun, esim. typen atmosfäärissä.

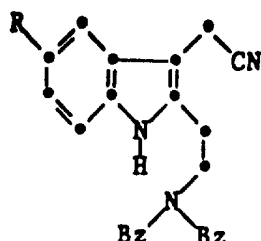
Kaavan XI mukaiset lähtöaineina käytettävät yhdisteet voidaan valmistaa siten, että yhdisteet, joiden kaava on



(IVd'),

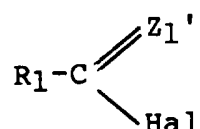
jossa Bz tarkoittaa mahdollisesti substituoitua α -fenyyli-alempialkyyli-tähdettä, mieluummin bentsyyliä, kvaternoi-

daan, erityisesti bentsyylibromidin kanssa, syanidien, kuten alkalimetallisyaniidien, esimerkiksi natriumsyaniidien avulla, kvartäärisen typen sidos lohkaistaan ja saadussa yhdisteessä, jonka kaava on



(IVe'),

syanoryhmä haluttaessa solvolysoidaan, bentsyyli-ryhmä lohkaistaan hydrogenolyttisesti hydrauskatalyysaattorin, esimerkiksi palladiumin läsnäollessa, vapaa aminoyhdiste saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Z1' tarkoittaa mahdollisesti funktionaalisesti muunnettua oksia ja Hal tarkoittaa halogeenia, ja lopuksi saatetaan reagoimaan syklisointiaineen, mieluiten mineraalihappohalogenidin, kuten fosforioksikloridin tai fosforikloridin kanssa kaavan XI mukaiseksi yhdisteeksi.

Jos yhdisteessä on vapaa karboksi ($\text{R}_2^{\text{O}} = \text{H}$), niin tämä voidaan muuntaa sinänsä tunnettujen menetelmätapojen mukaisesti vastaavasti etyyliesteriksi esimerkiksi siten, että saatetaan mahdollisesti reaktiokykyinen muunnettu karboksi tai sen suola alkoholyysin avulla reagoimaan etanolin, esim. sen reaktiokykyisen johdannaisen tai siitä johdetun olefiinin kanssa, tai alkyloimalla diatsoetaanin kanssa.

Sopivia reaktiokykyisiä funktionaalisia karboksijohdannaisia ovat esimerkiksi anhydridit, joilloin anhydrideinä käytetään etenkin seka-anhydridejä, esim. sellaisia, jotka on valmistettu epäorgaanisten happojen, kuten halogeenivetyhappojen, esim. kloorivetyhapon, kuten typpivety- tai syaanive-

tyhappojen tai orgaanisten karboksyylihappojen, kuten alem-
pialkaanihappojen, esim. etikkahapon kanssa.

Alkoholien reaktiokykyisiä johdannaisia ovat esim. eta-
nolin karboksyylihapo-, fosforihapoke-, rikkihapoke- tai
hiilihapoesterit, esim. etaani karboksyylihapoesterit, tri-
etyylifosfiitti, dietyylisulfiitti tai pyrokarbonaatti, tai
mineraali- tai vast. sulfonihaptoesterit, esim. kloori-, bro-
mi- tai rikkihaptoesteri, bentseeni-, tolueeni- tai metaani-
sulfonihaptoesteri.

Vapaan karboksen esteröinti suoritetaan tarvittaessa
katalyyttisen tai vettä lohkaisevan aineen tai kondensointi-
aineen läsnäollessa. Katalyyttisesti vettälohkaisevina ainei-
na alkoholien kanssa tapahtuvaa esteröintiä varten tulevat
kysymykseen esim. hapot, esimerkiksi protonihapot, kuten kloo-
rivety-, bromivety-, rikki-, fosfori-, boori-, bentseenisul-
foni- ja/tai tolueenisulfonihapto, vast. Lewis-hapot, kuten
booritrifluoridi-eteraatti. Tavanomaisia vettäsitovia kon-
densointiaineita ovat esim. hiilivetytähteillä substituoidut
karbodi-imidit, esimerkiksi N,N'-dietyyli-, N,N-disyklohek-
syyli- tai N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyli)-karbodi-
imidit. Kondensointiaineita reaktiokykyisten estereiden kans-
sa tapahtuvaa esteröintiä varten ovat esim. emäksiset konden-
sointiaineet, kuten epäorgaaniset emäkset, esim. alkalimetal-
li- tai maa-alkalimetallihydroksidit, tai vast. -karbonaatit,
kuten natrium-, kalium- tai kalsiumhydroksidi tai vast. -kar-
bonaatti, orgaaniset typpiemäkset, esim. tertiääriset orgaa-
niset amiinit, kuten trietyyliamiini tai pyridiini. Esteröin-
ti suoritetaan edullisesti käytetyn alkoholin ylimäärällä.
Tällöin työskennellään mieluummin vedettömässä väliaineessa,
tarvittaessa inertin liuottimen, kuten halogenoitujen hiili-
vetyjen, esim. kloroformin tai klooribentseenin läsnäolles-
sa, eettereissä, esim. tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa.

Reaktio olefiinien kanssa voidaan suorittaa esimerkiksi
happaman katalysaattorin, esim. Lewis-hapon, esim. booritri-
fluoridin, sulfonihapon, esim. p-tolueenisulfonihapon, tai
ennen kaikkea emäksisen katalysaattorin, esim. natrium- tai

kaliumhydroksidin läsnäollessa, edullisesti inertissä liuotimessa, kuten eetterissä, esim. dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa.

Etoksikarbonyyli voidaan edelleen muuntaa karboksiksi tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. hydrolyysin avulla katalysaattorin, esimerkiksi happamen tai emäksisen aineen läsnäollessa. Emäksinä käytetään esimerkiksi alkalimetallihydroksideja, kuten natrium- tai vast. kaliumhydroksideja, ja happona käytetään esimerkiksi mineraalihappoja, kuten rikkihappoa, fosforihappoa tai suolahappoa.

Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla vapaiksi yhdisteiksi, esim. käsittelemällä happamalla reagenssilla, kuten mineraalihapolla, tai vast. emäksellä, esim. alkalilipeällä.

Uudet yhdisteet voivat riippuen lähtöaineista ja työkentelytavoista, esiintyä jonkin mahdollisen isomeerin muodossa tai niiden seoksina, esim. riippuen asymmetristen hiiliatomien lukumäärästä puhtaina optisina isomeereina, kuten antipodeina tai isomeeriseoksina, kuten rasemaatteina, diastereoisomeeriseoksina tai rasemaattiseoksina.

Saadut diastereomeeriseokset ja rasemaattiseokset voidaan erottaa ainesosien fysikaalis-kemiallisten erojen perusteella tunnetulla tavalla puhtaiksi isomeereiksi, diastereomeereiksi tai rasemaateiksi, esimerkiksi kromatografian ja/tai fraktioidun kiteytyksen avulla.

Saadut rasemaatit voidaan edelleen hajottaa tunnettujen menetelmien mukaisesti optisiksi antipodeiksi, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen optisesti aktiivisesta liuottimesta, mikro-organismien avulla tai saattamalla hapan lopputuote reagoimaan raseemisen hapon kanssa suoloja muodostavan optisesti aktiivisen emäksen kanssa ja erottamalla tällä tavalla saadut suolat, esim. niiden erilaisten liukoisuuksien perusteella diastereomeereiksi, joista antipodit voidaan vapauttaa sopivien aineiden vaikutuksesta. Edullisesti eristetään tehokkaampi molemmista antipodeista.

Yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat, voidaan saada

myös niiden hydraattien muodossa tai niihin voi sisältyä muita kiteytykseen käytettyjä liuottimia.

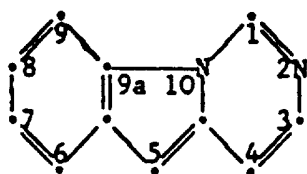
Vapaassa muodossa esiintyvien uusien yhdisteiden ja suolojen muodossa esiintyvien uusien yhdisteiden samankaltaisuudesta johtuen tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä tai niiden suoloilla merkitykseltään ja tarkoitukseltaan mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vast. vapaita yhdisteitä.

Keksintö koskee myös niitä menetelmän suoritusmuotoja, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavista yhdisteistä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet tai käytetään lähtöaine suolan muodossa tai muodostetaan etenkin reaktio-olosuhteissa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään mieluummin sellaisia lähtöaineita, jotka johtavat alussa erittäin arvokkaiksi esitettyihin yhdisteisiin.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat yllä selitettyä keksintöä. Ne eivät kuitenkaan millään tavoin rajoita keksinnön laajuutta. Lämpötilat on esitetty Celsius-asteina.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden perustana oleva liitännäiskohtien merkintä pyrimido-indoli-rengasjärjestelmässä



on kirjallisuudessa epäyhtenäinen.

Siten merkitään vanhemmassa kirjallisuudessa liitännäiskohtia rengasjärjestelmässä merkinnällä [3,4-a], kun taas nykyisin käytetään merkintää [1,6-a].

Esimerkki 1:

38 g 7-fluori-1-fenylyli-3,4-dihydro-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoetyyliesteriä kuumennetaan 200 ml:ssa difenyylieetteriä sekoittaen 50 minuuttia 260 °C:n lämpötilaan palladiumhiilen (10 %:sta) läsnäollessa, joka on 10 g. Poistetaan difenyylieetteri alennetussa paineessa, seostetaan

haihdutusjäännös dietyylietteriin, suodatetaan pois katalyysaattorista ja haihdutetaan, kunnes kiteytyminen alkaa. Sadaan 7-fluori-1-fenyyli-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoetyyliesteriä, sp. 91-93 °.

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

a) 131 g (0,45 moolia) 3-bentsyyli-6-fluori-tetrahydro- γ -karboliinia liuotetaan 1300 ml:aan asetonitriiniä 40 °:ssa sekoittaen ja lisätään 10 minuutin kuluessa 94 g (0,55 moolia) bentsyylibromidia. Hetken kuluttua alkaa bentsyyliammoniumjohdannainen kiteytyä. Sekoitetaan vielä n. 15 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen jäähdytetään jääkylvyssä ja imetään pois kiteytymättä.

b) 464 g (1 mooli) näin valmistettua N,N-dibentsyyli-6-fluori-tetrahydro- γ -karboliminiumbromidia liuotetaan 4250 ml:aan metanolia lämmittämällä 65 °:n lämpötilaan ja lisätään 5 minuutin kuluessa sekoittaen liuos, jossa on 196 g (4 moolia) natriumsyanidia 500 ml:ssa vettä. Liuosta keitetään 3 tuntia palautusjäähdytyksessä. Jäähdytettäessä kiteytyy ympäyksen jälkeen 2-(dibentsyyliamino-etyyli)-3-syanometyyli-5-fluori-indoli värittöminä kiteinä.

c) 22 g (0,537 moolia) kohdassa b) valmistettua nitriiliä liuotetaan 300 ml:aan abs. etanolia ja liuos kyllästetään -5 °:ssa kuivalla kloorivedyllä. Tämän jälkeen sekoitetaan 5 $\frac{1}{2}$ päivää 20 °:ssa. Annetaan saostuneiden kiteiden laskeutua, dekantoidaan päälläoleva liuos pois, liuotetaan pohjasakka 2000 ml:aan jäävettä ja sekoitetaan n. 3 tuntia 20 °:ssa. Sitten tehdään alkaliseksi jääjäähdytyksessä kons. ammoniakkiliuoksella ja sekoitetaan 1500 ml:n kanssa tolueenia jäävesi pois. Erotettu tolueenifaasi pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja suodatetaan alumiinioksidin läpi, jota on 1000 g (akt. aste 3), ja pestään tämän jälkeen tolueenilla. Tolueenin poistislaamisen jälkeen jää jäljelle vaaleanruskea öljy, joka hydrataan kohdan d) mukaisesti ilman lisäpuhdistusta.

d) 181,3 g kohdan c) mukaisesti saatua 2-dibentsyyliamino-5-fluori-indoli-3-etikkahappoetyyliesteriä liuotetaan 1500

ml:aan abs. alkoholia, ja hydrataan lisäämällä 18 g Pd/C:ä (5 %) normaalipaineessa ja 20-35 °:ssa. Kun 12500 ml H₂:ä on imeytynyt, lisätään vielä kerran 18 g katalysaattoria ja hydrataan edelleen, kunnes kaikkiaan 17300 ml H₂:ä on imeytynyt. Suodatetaan katalysaattori pois ja pestään metyleenikloridilla, minkä jälkeen liuos haihdutetaan kuivaksi ja jäännös liuotetaan 250 ml:aan eetteriä. Ymppäyksen jälkeen kiteytyy 2-aminoetyyli-5-fluori-indoli-3-etikkahappoetyyliesteri värittöminä kitenä.

e) 61,7 g (0,223 moolia) kohdan d) mukaisesti valmistettua 2-aminoetyyli-5-fluori-indoli-3-etikkahappoetyyliesteriä liuotetaan 600 ml:aan metyleenikloridia ja liuos kerrostetaan 150 ml:lla 2N-natronlipeää. Sekoittamalla voimakkaasti lisätään 0-5 °:ssa 2 $\frac{1}{2}$ tunnin kuluessa liuos, jossa on 43 g (0,245 moolia) bentsoyylikloridia ja tämän jälkeen sekoitetaan vielä 1 tunti. Metyleenikloridifaasi erotetaan sitten, pestään vedellä, kuivataan MgSO₄:n päällä ja haihdutetaan kuivaksi. Jäännös kiteytyy lisättäessä se eetteriin. Saadaan 2-(2-bentsoyyliamino-etyyli)-5-fluori-indoli-3-etikkahappoetyyliesteri.

37 g (0,154 moolia) 2-(2-bentsoyyliamino-etyyli)-5-fluori-indoli-3-etikkahappoetyyliesteriä keitetään 160 ml:ssa fosforioksikloridia 3 tuntia palautusjäähdytyksessä. Ylimääräinen fosforioksikloridi tislataan sitten 60 °:ssa tyhjässä ja jäännös sekoitetaan 650 ml:aan jäävettä. Vesipitoinen liuos selkeytetään suodattamalla piimaan päältä, tehdään alkali-seksi konsentroidulla ammoniakki-liuoksella ja uutetaan 400 ml:lla eetteriä. Eetterifaasi kuivatetaan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuivaksi. Jäännös liuotetaan 150 ml:aan asetonia ja siihen sekoitetaan 16 ml n. 4-normaalista kloorivetyliuosta eetterissä. Ymppäyksen jälkeen kiteytyy 7-fluori-1-fenyyli-3,4-dihydro-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoetyyliesterin hydrokloridi kellertävinä kiteinä, jotka voidaan kiteyttää uudelleen n-suolahaposta. Suolasta vapautettu emäs sulaa eetteristä suoritettua uudelleenkiteyttämisen jälkeen 56-58 °:ssa.

Esimerkki 2:

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saadaan lähdettäessä 2-aminoettyli-5-fluori-indoli-3-etikkahappoettyyliesteristä ja p-metaanisulfinyylibentsoyylikloridista 7-fluori-1-(p-metaanisulfinyylifenyli)-3,4-dihydro-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoettyyliesterin kautta (hydrokloridin sp. 208-210 °) 7-fluori-1-(p-metaanisulfinyylifenyli)-pyrimido[1,6-a]-indoli-5-etikkahappoettyyliesteri. sp. 133-135 °.

Esimerkki 3:

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saadaan lähdettäessä 2-aminoettyli-indoli-3-etikkahappoettyyliesteristä ja 2-tenooylikloridista 1-(2-tienyyli)-3,4-dihydro-pyrimido[1,6-a]-indoli-5-etikkahappoettyyliesterin kautta (hydrokloridin sp. 153-157 °) 1-(2-tienyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoettyyliesteri, sp. 94-95 °.

Esimerkki 4:

Esimerkissä 1 esitetyllä tavalla saadaan lähdettäessä 2-aminoettyli-5-metoksi-indoli-3-etikkahappoettyyliesteristä ja 2-pyridoyylikloridista 7-metoksi-1-(2-pyridoyyli)-3,4-dihydro-pyrimido[1,6-a]indoli-etikkahappoettyyliesterin kautta 7-metoksi-1-(2-pyridoyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoettyyliesteri. sp. 103-104 °.

Esimerkki 5:

10 g

7-fluori-1-(p-metoksifenyli-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoettyyliesteriä, joka on valmistettu 5-fluori-2-aminoettyli-indoli-3-etikkahappoettyyliesteristä ja 5-metoksibentsooylikloridista 7-fluori-1-(p-metoksifenyli-3,4-dihydro-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoettyyliesterin kautta, sekoitetaan 30 ml:aan etanolia ja 40 ml:aan n-natronlipeää 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Tehdään happamaksi konsentroidulla suolahapolla pH-arvoon 3 ja siihen lisätään sekoittaen 30 ml propyleenioksidia. Het-ken kuluttua kiteytyy 7-fluori-1-(p-metoksifenyli-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappo. Se suodatetaan pois ja kiteytetään uudelleen 90 %:sesta etanolista. Sp. 220-225 °.

Esimerkki 6:

Esimerkissä 5 esitetyllä tavalla saadaan lähdetettäessä 7-fluori-1-(p-metaanisulfinyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoetyyliesteristä 7-fluori-1-(p-metaanisulfinyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappo, sp. 218-224 ° (haj.).

Esimerkki 7:

Esimerkissä 5 esitetyllä tavalla saadaan lähdetettäessä 7-fluori-1-fenyyli-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoetyyliesteristä 7-fluori-1-fenyyli-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappo, sp. 217-220 °.

Esimerkki 8:

Esimerkissä 5 esitetyllä tavalla saadaan lähdetettäessä 1-(2-tienyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoetyyliesteristä 1-(2-tienyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappo, sp. 196-200 ° (haj.).

Esimerkki 9:

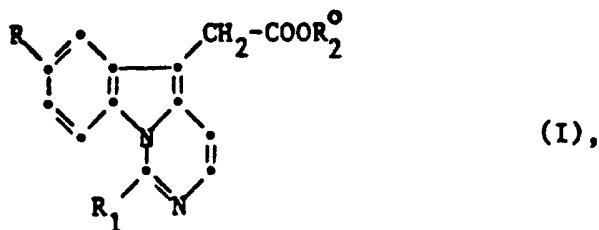
Esimerkissä 5 esitetyllä tavalla saadaan lähdetettäessä 7-metoksi-1-(2-pikolinyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoetyyliesteristä 7-metoksi-1-(2-pikolinyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappo, sp. 201-206 °.

Esimerkki 10:

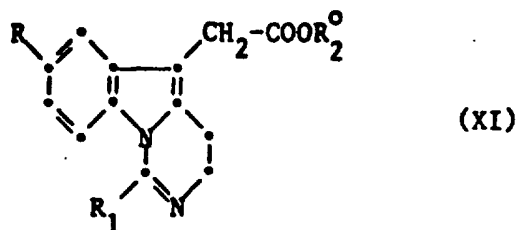
100 ml:aan kloorivetykaasulla kyllästettyä vedetöntä etanolia lisätään 1 g 1-(2-tienyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappoa. Seosta kuumennetaan 15 tuntia palautusjäähdyttäen, jäähdytetään ja haihdutetaan alennetussa paineessa kuiviin. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen eetteristä saadaan 1-(2-tienyyli)-pyrimido[1,6]-indoli-5-etikkahappo-etyyliesteriä, sp. 94-95 °.

Patenttivaatimukset:

1. Analogiamenetelmä terapeuttisesti vaikuttavien pyrimido[1,6-a]indolijohdannaisten ja niiden suolojen valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on (I)



jossa kaavassa kun R on fluori, R₁ on fenyyli, p-metoksi- tai p-metyylisulfinyyllifenyyli, tai kun R on metoksi, R₁ on pikolinyyli, tai kun R on vety, R₁ on tienyyli, ja R₂^o on kulloinkin vety tai etyyli, t u n n e t t u siitä, että dehydrataan kaavan (XI)



mukainen yhdiste tai sen suola lohkaisemalla vety, jolloin samalla muodostuu lisäsidon, tai hydrolysoidaan kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola, jossa R₂^o tarkoittaa etyyliä, tai esteröidään kaavan I mukainen yhdiste, tai sen suola, jossa R₂^o on vety, tai haluttaessa muutetaan keksinnön mukaisesti saatava vapaa kaavan I mukainen yhdiste suolaksi tai keksinnön mukaisesti saatava suola vapaaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi tai vast. toiseksi suolaksi.

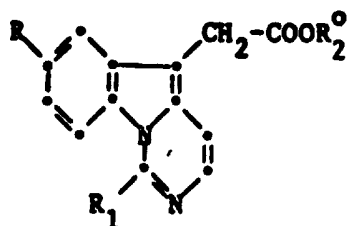
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 7-fluori-1-(p-metaani-sulfinyyllifenyyli)-pyrimido[1,6-a]indoli-5-etikkahappo tai sen suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan 7-fluori-1-fenyyli-pyrimido-
[1,6-a]indoli-5-etikkahappo tai sen suola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t-
t u siitä, että valmistetaan 1-(2-tienyyli)-pyrimido[1,6-a]-
indoli-5-etikkahappo tai sen suola.

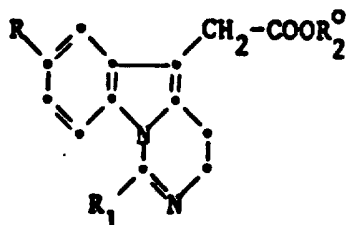
Patentkrav:

1. Analogiförfarande för framställning av terapeutiskt
verkande pyrimido[1,6-a]indolderivat med den allmänna for-
meln (I)



(I),

och deras salter, i vilken, då R är fluor, R₁ är fenyl, p-
metoxi- eller p-metylsulfinylfenyl, eller, då R är metoxi,
R₁ är pikolinyl, eller, då R är väte, R₁ är tienyl, och R₂^o
är väte eller etyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att man
dehydrerar en förening med formeln (XI)



(XI)

eller ett salt därav under avspjälkning av väte, varvid en
ytterligare bindning bildas, eller hydrolyserar en förening

med formeln I eller ett salt därav, där R_2^O betecknar etyl, eller förestrar en förening med formeln I eller ett salt därav, där R_2^O är väte, eller, om så önskas, omvandlar en enligt uppfinningen erhållen fri förening med formeln I till ett salt eller ett enligt uppfinningen erhållet salt till en fri förening med formeln I resp. till ett annat salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 7-fluor-1-(p-metansulfinyl-fenyl)-pyrimido[1,6-a]indol-5-ättiksyra eller ett salt därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 7-fluor-1-fenyl-pyrimido[1,6-a]indol-5-ättiksyra eller ett salt därav.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer 1-(2-tienyl)-pyrimido[1,6-a]indol-5-ättiksyra eller ett salt därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patent-ansökningar: 810647.

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: EP 8950 (C 07 D 487/04).