

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 915400 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **915400**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D519/00
C07D471/04
C07D491/048
C07D495/04
C07D453/00**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.11.1991**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.11.1991**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.05.1992**

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

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

16.11.1990 US 614326

(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 • Berger, Jacob, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

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

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Uudet trisykliset yhdisteet

Nya tricykliska föreningar

Uudet trisykliset yhdisteet

Tämän keksinnön kohteena ovat uudet farmaseuttiset yhdisteet. Spesifisesti uudet trisykliset yhdisteet ovat
5 vuorovaikutuksessa 5-HT-reseptoreiden kanssa, erityisemmin 5-HT₃-reseptoreiden kanssa. Keksinnön kohteena ovat myös farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät uusia yhdisteitä ja menetelmät niiden käyttöä ja valmistusta varten. Keksinnön kohteena ovat lisäksi uudet välituotteet, jotka
10 ovat hyödyllisiä tällaisten yhdisteiden valmistuksessa.

Serotoniini, välittäjäaine, jolla on erilaisia ja monimutkaisia farmakologisia ominaisuuksia, havaittiin
ensi kerran 1948 ja tämän jälkeen se on ollut valtavan tutkimusmäärän kohteena. Serotoniini, johon myös viitataan
15 5-hydroksitryptamiinina (5-HT), vaikuttaa sekä keskeisesti että perifeeraalisesti erotettuihin 5-HT-reseptoreihin. Tällä hetkellä alalla jaetaan 5-HT-reseptorit pää-ala-
luokkiin - 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ ja 5-HT₄ -, joista kukin voi myös olla heterogeeninen. 5-HT₃-alaluokan reseptorit läpäisevät autonomiset neuronit ja näyttävät säättävän erilais-
20 ten välittäjäaineiden vapautumista maha-suoli-, sydän-
verisuoni- ja keskushermostojärjestelmissä.

5-HT₃-reseptorit sijaitsevat korkeina pitoisuuksina neuroneissa, jotka liittyvät oksennusrefleksiin ja lääkkeisiin, jotka estävät serotoniinin vuorovaikutusta 5-HT₃-reseptoritasolla, ts. 5-HT₃-reseptoriantagonisteilla on
25 tehokkaita oksentamista vastustavia ominaisuuksia. Tällaiset antagonistit ovat hyödyllisiä syövän kemoterapiasta ja sädehoidosta aiheutuvien pahoinvointivaikutusten vastustamisessa (katso Drugs Acting on 5-Hydroxytryptamine Receptors: The Lancet 23. syyskuuta, 1989 ja siinä olevat viitteet).

Toiminnalliset suolen häiriöt ovat vallitsevia suuressa osassa teollistunutta maailmaa. Pelkästään kroonista
35 maha-ruokatorvitulehdusta voi esiintyä niinkin paljolla

kuin 15 %:lla väestöstä. Esikineettisten aineiden käyttö on yksi tehokkaimmista tunnetuista menetelmistä tällaisten häiriöiden hoidossa. Koska monilla 5-HT₃-antagonisteilla on esikineettisiä ominaisuuksia ja ne ovat suhteellisen va-

5 paita sivuvaikutuksista, ne ovat erityisen hyödyllisiä maha-suolisairauksien hoidossa (katso Reynolds R.C. Prokinetic Agents: A Key in the Future of Gastroenterology. Gastroenterology Clinics of North America 1989; 18: 437-457).

10 5-HT₃-reseptoreita on niillä aivojen alueilla, jotka säätelevät mielen tilaa, tunteita, muistiin palautumista ja muistia. 5-HT₃-reseptoriantagonistit vähentävät mesolimbisia dopamiiniarvoja, mikä on tarpeellinen ominaisuus antipsykoottista aktiivisuutta varten. Tällaiset antagonistit nostavat myös koliinivaikutusta limbisen järjestelmän reuna-alueella, mikä voi selittää niiden tietoisuutta parantavat vaikutukset. Lisäksi 5-HT₃-antagonisteilla on ahdistusta vähentäviä ominaisuuksia, millä voi olla potentiaalista käyttöä riippuvuushäiriöiden hoidossa ja

15 skitsofreniaa sairastavien potilaiden tutkimusvaiheessa (katso artikkeli julkaisusta The Lancet, jota edellä lainattiin).

20

On olemassa todisteita siitä, että 5-HT₃-reseptorit välittävät särkylääkkeiden vaikutuksia afferenttineuroneihin (katso Glaum, S., Proudfit, H.K., ja Anderson, E.G. 1988; Neurosci. Lett. 95, 313). 5-HT₃-antagonistit voivat täten olla arvokkaita kivun, erityisesti migreenin hoidossa (katso Peatfield R. 1988; Drugs and the Treatment of Migraine. Trends. Pharmacol. Sci. 9: 141).

25

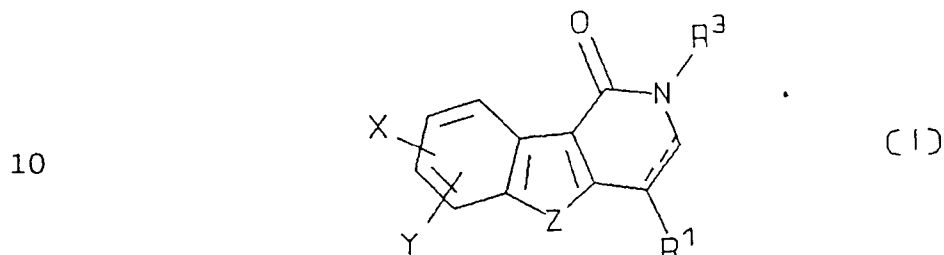
30 5-HT₃-reseptoriantagonisti ICS 205-930 estää rytmihäiriöitä monissa eläinmalleissa ja aikaansaa luokan III ja luokan I yhdistettyjä rytmihäiriöitä vastustavia ominaisuuksia lihassolujen kammioissa (ventricular myocytes) (katso Scholtysik, G., Imoto, Y., Yatani, A. ja Brown, A.M. 1988; J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 773 ja sen viit-

35

teet). 5-HT₃-antagonistit voivat täten olla hyödyllisiä rytmihäiriöiden hoidossa ja estämisessä.

Näiden ja asiakirjojen, joihin on viitattu tässä hakemuksessa, kuvaukset on liitetty tähän viitteinä.

5 Tämän keksinnön ensimmäisenä kohteena on yhdiste, jolla on kaava I



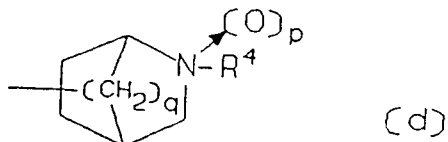
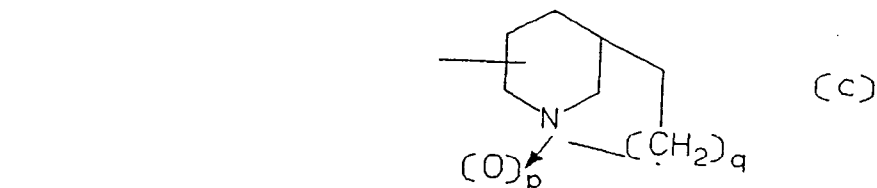
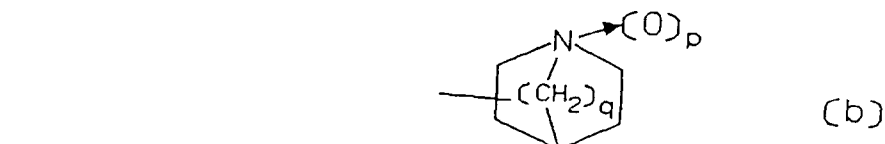
jossa katkoviiva kuvaa valinnaista sidosta;

X ja Y valitaan riippumattomasti ryhmästä vety, halogeeni, hydroksi, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi alkyyl-,
15 nitro, amino, aminokarbonyyli, (alempi alkyyl-)amino, di- (alempi alkyyl-)amino ja (alempi alkanoyyli)amino;

Z on -O-, -S- tai -N(R²)-;

R¹ ja R² valitaan riippumattomasti vedystä ja alemmasta alkyylistä tai ne ovat yhdessä -(CH₂)_n-, jossa n on kokonaisluku 2 - 4; ja

R³ valitaan ryhmästä



joissa

p on 0 tai 1;

q on 1, 2 tai 3; ja

R⁴ on C₁₋₇-alkyyli;

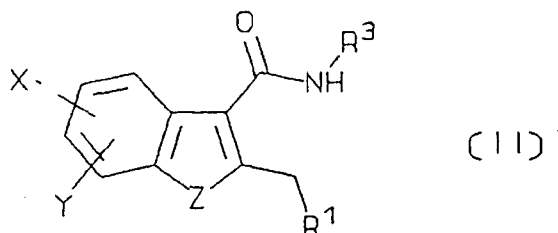
- 5 niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja yksittäiset isomeerit tai isomeerien seokset.

Toisena tämän keksinnön kohteena on farmaseuttinen koostumus, joka sisältää kaavan I yhdistettä, edullisesti seoksena yhden tai useamman sopivan täyteaineen kanssa.

- 10 Kolmantena tämän keksinnön kohteena on menetelmä sairauksien hoitamiseksi, mukaanlukien pahoinvointi, maha-suolisairaudet, keskushermostosairaudet, sydän-verisuonisairaudet tai kipu, erityisesti migreeni, antamalla terapeuttisesti vaikuttava määrä kaavan I yhdistettä sitä tarvitsevalle potilaalle.

Neljäntenä tämän keksinnön kohteena on yhdiste, jolla on kaava II ja joka on hyödyllinen välituotteena kaavan I yhdisteen valmistamisessa:

20



25

jossa X, Y, Z, R¹ ja R³ ovat kuten kaavassa I on määritetty.

- 30 Viidentenä tämän keksinnön kohteena on menetelmä kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi ja se on esitetty tässä osassa "Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus".

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Määritelmät

- 35 Jollei toisin ilmoiteta, seuraavilla termeillä, käytettyinä julkaisussa ja patenttivaatimuksissa, on seuraavat merkitykset:

"Aktiivinen aineosa" on farmaseuttisesti vaikuttava määrä, kuten edellä on määritetty, kaavan I yhdistettä.

"Alkyyli" on suora tai haarautunut tyydytetty hiilivetyradikaali, jossa on yksi - annettu määrä hiiliatomeja. Esimerkiksi C₁₋₇-alkyyli on alkyyli, jossa on vähintään 1 mutta ei enempää kuin 7 hiiliatomia, esim. metyyli, etyyli, i-propyyli, n-propyyli, n-butyli, pentyyli, n-heptyli ja vastaavat.

"Eläin" käsittää ihmiset, ei-ihmisnisäkkäät (kuten koirat, kissat, jyrsijät, jänikset, karjan, hevoset, lampaat, vuohet, siat ja hirvensukuiset eläimet) ja ei-nisäkkäät, kuten linnut ja vastaavat.

"Karboksi" on karboksyyli-ryhmä -COOH.

"Solumyrkkyaineita" ovat platina-syöpää vastustavat aineet, kuten cisplatiini (cis-diamiinidiklooriplatina), kuten myös ei-platina-syöpää vastustavat lääkkeet, kuten syklofosfamidi (sytotoksiini), vinkristriini (leurokristiini), prokarbatsiini (N-(1-metyylietyyli)-4-[(2-metyylihydratsino)metyyli]bentsamidi), metotreksaatti, fluorourasiili, mekloorietamiini hydrokloridi (2-kloori-N-(2-kloorietyyli)-N-metyylietaaniamiini hydrokloridi), doksorubiini, adriamysiini, daktinomysiini (aktinomysiini-D), sytarabiini, karmustiini, dakarbatsiini ja muut, jotka on lueteltu sivulla 1143 julkaisussa Journal of Clinical Oncology 1989; 7(8): 1143.

"Sairaus" käsittää spesifisesti mitkä tahansa eläimen tai sen osan ei-terveet tilat ja se voi olla ominainen tai aiheutunut lääketieteellisestä tai eläinlääketieteellisestä hoidosta, jota annetaan eläimelle, ts. tällaisen hoidon "sivuvaikutukset". Täten, "sairaus" käsittää pahoinvoinnin, joka aiheutuu hoidosta aineilla, joilla on pahoinvointia aiheuttavia sivuvaikutuksia, erityisesti syövän hoidossa, kuten kemoterapiassa solumyrkyillä ja sädehoidossa.

"Pahoinvointi" tässä hakemuksessa, on tarkoitukseltaan laajempi kuin tavallinen, sanakirjan mukainen määritelmä, ja käsittää ei pelkästään oksentamisen, vaan myös kuvotuksen ja yököttämisen.

5 "Halogeeni" on fluori, kloori, bromi tai jodi. Edullisia halogeeneja ovat kloori ja bromi.

"Jättävä ryhmä" on halogeeni, metaanisulfonyylioksi (mesyylioksi), etaanisulfonyylioksi, bentseenisulfonyylioksi, p-tolueenisulfonyylioksi (tosyylioksi) ja vastaavat.

10 "Alempi alkyyli" on alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, ts. C₁₋₆-alkyyli.

"Alempi alkoksi", "(alempi alkyyli)amino", "di(alempi alkyyli)amino", "(alempi alkanoyyli)amino" ja vastaavat termit tarkoittavat alkoksia, alkyyliaminoa, di-
15 alkyyliaminoa, alkanoyyliaminoa jne., joissa jokainen alkyyli tai alkanoyyliradikaali sisältää 1 - 6 hiiliatomia.

"Valinnainen" tai "valinnaisesti" tarkoittaa, että myöhemmin kuvattu tapahtuma tai olosuhde voi tapahtua tai olla tapahtumatta ja että kuvaus käsittää tapaukset, joissa mainittu tapahtuma tai olosuhde tapahtuu ja tapaukset,
20 joissa se ei tapahdu. Esimerkiksi "valinnainen sidos" tarkoittaa, että sidos voi olla läsnä tai ei ole läsnä ja että kuvaus käsittää sekä yksinkertaisen sidoksen että kaksoissidoksen.

25 "Farmaseuttisesti hyväksyttävä" tarkoittaa, että se on hyödyllinen valmistettaessa farmaseuttinen koostumus, joka on yleisesti turvallinen ja ei-myrkyllinen ja on sekä hyväksyttävä eläinlääketieteellistä käyttöä varten kuten myös farmaseuttisessa käytössä ihmisiä varten.

30 "Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" tarkoittavat suoloja, joilla on haluttu farmakologinen aktiivisuus ja jotka eivät ole biologisesti eikä muulla tavalla ei-toivottuja. Tällaisia suoloja ovat happoadditiosuolat, jotka on muodostettu epäorgaanisten happojen, kuten vety-
35 kloridihapon, vetybromidihapon, rikkihapon, typpihapon,

fosforihapon ja vastaavien kanssa; tai orgaanisten happojen, kuten etikkahapon, propionihapon, heksanoiinihapon, heptanoiinihapon, syklopentaanipropionihapon, glykoli-
 5 hapon, palorypälehapon, maitohapon, malonihapon, meripihkahapon, hydroksisukkiinihapon, omenahapon, fumaarihapon, viinihapon, sitruunahapon, bentsoehapon, o-(4-hydroksibentsoyyli)bentsoehapon, kanelihapon, mantelihapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, 1,2-etaanidisulfonihapon, 2-hydroksietaanisulfonihapon, bentseenisulfoni-
 10 hapon, p-klooribentseenisulfonihapon, 2-naftaleenisulfonihapon, p-tolueenisulfonihapon, kamferisulfonihapon, 4-metyyli-bis(yklo-okt-2-[2.2.2]okt-2-eeni-1-karboksyyli)hapon, glukohexonihapon, 4,4'-metyleenibis(3-hydroksi-2-naftoiinihapon), 3-fenyylipropionihapon, trimetyylietikkahapon, tertiaarisen butyylietikkahapon, lauryylirikkihapon, glu-
 15 konihapon, glutamiinihapon, hydroksinaftoiinihapon, salisylihapon, steariinihapon, limahapon ja vastaavien kanssa. Lisäksi farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan muodostaa mikäli hydroksisubstituentit kykenevät muodosta-
 20 maan suoloja epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa. Hyväksyttäviä epäorgaanisia emäksiä ovat natriumhydroksidi, natriumkarbonaatti, kaliumhydroksidi, alumiinihydroksidi ja kalsiumhydroksidi. Hyväksyttäviä orgaanisia emäksiä ovat dietanoliamiini, trimetamiini, N-metyyloglu-
 25 kamiini, etanoliamiini, trietanoliamiini ja vastaavat. Edullisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat ne, jotka on muodostettu vetykloridihapon kanssa.

On helposti ymmärrettävissä, että mikäli välituot-
 30 teita kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi käytetään niiden suolojen muodossa, tällaisten suolojen, joita käytetään valmistusvaiheessa, ei tarvitse olla farmaseuttisesti hyväksyttäviä, kunhan kaavan I lopputuotetta käytetään vapaassa muodossaan tai farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa.

"Farmaseuttisesti vaikuttava määrä" tarkoittaa määrää, joka annettaessa eläimelle sairauden hoitamiseksi, on riittävä tällaista hoitoa varten sairautta vastaan, kuten edellä on määritetty.

5 "Hoito" tarkoittaa sairauden mitä tahansa hoitamista eläimissä ja se käsittää:

(1) sairauden alkamisen estämisen eläimessä, joka voi olla altistunut sairaudelle, mutta jossa ei vielä havaita tai ilmene sairauden oireita,

10 (2) sairauden estämisen, ts. sen etenemisen pysäyttämisen, tai

(3) sairauden helpottamisen, ts. sairauden lieventymisen aikaansaamisen.

Yhdisteitä, joilla on identtinen molekyylikaava, 15 mutta joiden atomien sidosten järjestys tai sidosten luonne tai joiden atomien järjestys avaruudessa on erilainen, kutsutaan "isomeereiksi". Isomeerit, joiden atomien sidosten järjestys tai luonne ovat erilaiset, ovat "rakenneisomeerejä". Isomeerejä, jotka poikkeavat ainoastaan niiden 20 atomien järjestyksessä avaruudessa, kutsutaan "stereoisomeereiksi". Stereoisomeerejä, jotka eivät ole peilikuvia toisilleen, kutsutaan "diastereomeereiksi" ja stereoisomeerejä, jotka ovat peilikuvia toisilleen, kutsutaan "enantiomeereiksi" tai joskus "optisiksi isomeereiksi". 25 Stereoisomeerejä, jotka ovat asetettavissa päällekkäin peilikuviansa päälle, kutsutaan "akiraalisiksi" ja niitä, joita ei voi asettaa päällekkäin, kutsutaan "kiraalisiksi". Hiiliatomia, joka on sitoutunut neljään erilaiseen ryhmään, kutsutaan "kiraliakeskukseksi" tai vaihtoehtoisesti "asymmetriseksi hiileksi". 30

Kun yhdisteellä on kiraliakeskus, enantiomeerien pari, jolla on vastakkainen kiraalisuus, on mahdollinen. Enantiomeeriä voidaan luonnehtia sen kiraliakeskuksen absoluuttisella konfiguraatiolla ja sitä kuvataan Cahn ja 35 Prelogin R- ja S-järjestyssääntöjen mukaisesti (ts. (R)-

ja (S)-isomeereinä) tai tavalla, jossa molekyyli kiertää polarisoitua valoa myötäpäivään tai vastapäivään (ts. (+)- ja (-)-isomeerit, vastaavasti). Yhdiste voi esiintyä joko yksittäisenä enantiomeerinä tai niiden seoksena. Seosta, joka sisältää yhtäläisiä osuuksia enantiomeerejä, kutsutaan "raseemiseksi seokseksi" tai "rasemaatiksi" ja sitä voidaan kuvata niiden (RS)- tai (..)-seoksena. Jollei toisin ilmoiteta, tietyn yhdisteen kuvaus tai mainitseminen julkaisussa ja patenttivaatimuksissa kattaa sekä sen yksittäiset enantiomeerit että seokset, raseemisessa tai muussa suhteessa. Stereokemianimistön säännöt, menetelmät stereokemian määrittämiseksi ja stereoisomeerien erottaminen ovat hyvin tunnettuja alalla (katso esitys luvussa 4 julkaisussa "Advanced Organic Chemistry", 3. painos, maaliskuu, Jerry, John Wiley and Sons, New York, 1985).

Tietyt kaavojen I ja II yhdisteet voivat esiintyä stereoisomeereinä. Esimerkiksi, R^3 substituentti, jota tässä kuvataan, voi muodostaa kiraliakeskuksen rengashiileen, joka on sitoutunut amidityyppeen. Lisäksi, kaavan I yhdisteet, joissa valinnainen sidos ei ole läsnä ja R^1 on alempi alkyyli tai R^1 ja R^2 ovat yhdessä $-(CH_2)_n-$ voivat sisältää kiraliakeskuksen 4-asemassa tai 3a-asemassa, vastaavasti. Lopuksi, kaavan I tai II yhdisteet voivat olla endo- tai ekso-muodossa suhteessa R^3 substituenttiin.

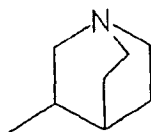
Kun kaavan I tai II yhdisteellä on kiraliakeskus, esiintyy enantiomeerien pari. Kun kaksi kiraliakeskusta on läsnä kaavan I yhdisteessä, esiintyy neljä erilaista stereoisomeeriä (ts. kaksi erillistä enantiomeeriparia). Kun kaavan I yhdisteellä on kaksi kiraliakeskusta ja voivat olla endo tai ekso, 8 erillisen stereoisomeerin esiintyminen on mahdollista (ts. kaksi erillistä enantiomeerien paria endo- tai eksomuodossa).

On ymmärrettävä, että kun viitataan kaavoihin I tai II tai alakaavoihin (b), (c) ja (d) tässä hakemuksessa, suora viiva, joka kuvaa kovalenttista sidosta asymmetrisen

hiilen ja amiditypen välillä, on joko niiden R tai S konfiguraatio tai seos, raseemisessa tai muussa suhteessa. Vastaavasti, kun viitataan kaavaan I, jossa valinnainen sidos ei ole läsnä, suora viiva, joka kuvaa kovalenttista sidosta asymmetrisen hiilen ja R^1 substituentin välillä, on joko niiden R tai S konfiguraatio tai seos, raseemisessa tai muussa suhteessa. Kun tässä hakemuksessa viitataan yhdisteeseen nimellä tai kaavalla ja endo- tai eksomuotoa ei eritellä, on ymmärrettävä, että viittaus koskee molempia muotoja.

Tässä hakemuksessa tietyt R^3 substituentit ovat erityisen kiinnostavia ja määritetään täten spesifisesti. Nämä erityisen kiinnostavat R^3 substituentit ovat:

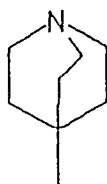
(1) alakaava (b), jossa q on 2 ja p on 0 ja jolla on spesifinen kaava



20

johon viitataan 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yylinä;

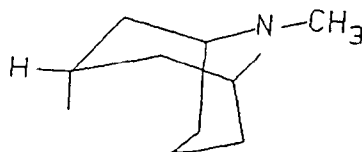
(2) alakaava (b), jossa q on 2 ja p on 0 ja jolla on spesifinen kaava



25

johon viitataan 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yylinä;

(3) alakaava (a), jossa q on 3, p on 0 ja R^4 on metyyli ja jolla on spesifinen kaava

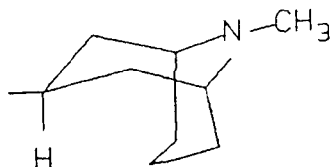


35

johon viitataan endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yylinä;

(4) alakaava (a), jossa q on 3, p on 0 ja R⁴ on metyyli ja jolla on spesifinen kaava

5

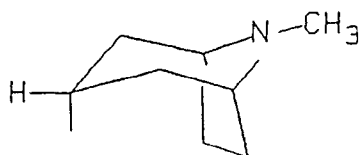


10

johon viitataan ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yylinä;

(5) alakaava (a), jossa q on 2, p on 0 ja R⁴ on metyyli ja jolla on spesifinen kaava

15

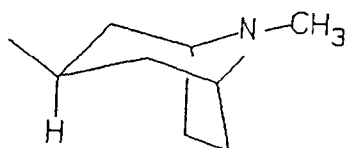


20

johon viitataan endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yylinä;

(6) alakaava (a), jossa q on 2, p on 0 ja R⁴ on metyyli ja jolla on spesifinen kaava

25

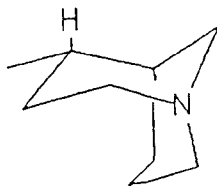


30

johon viitataan ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yylinä;

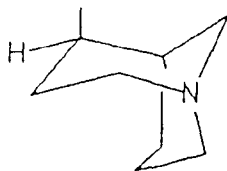
(7) alakaava (c), jossa q on 2 ja p on 0 ja jolla on spesifinen kaava

35



johon viitataan endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yylinä; ja
(8) alakaava (c), jossa q on 2 ja p on 0 ja jolla
on spesifinen kaava

5

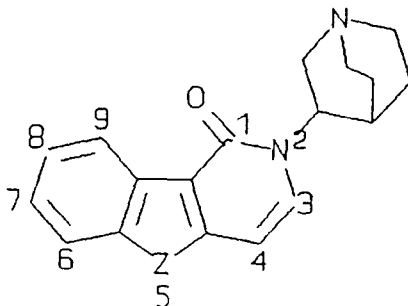


johon viitataan ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yylinä.

10

Kaavojen I ja II yhdisteet on nimetty yleisesti
hyväksyttävien nimistösääntöjen mukaisesti, jotka "Chemical Abstracts" on määrittänyt, ja numeroitu kuten seuraavassa on esitetty. Esimerkiksi kaavan I yhdiste, jossa valinnainen sidos on läsnä, kukin X, Y ja R¹ on vety ja R³
on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli,

15



20

25

on nimetty

2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoliksi, kun Z on -N(CH₃)-;

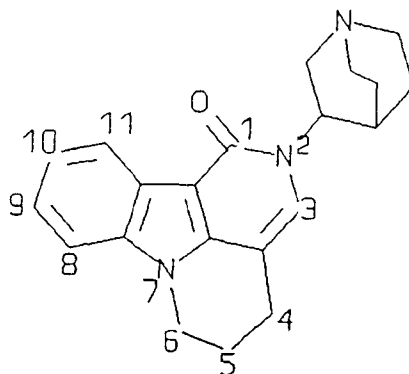
2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-oksopyrido[4,3-b]bentsotiofeeniksi, kun Z on -S-; ja

30

2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-oksopyrido[4,3-b]bentsofuraaniksi, kun Z on -O-.

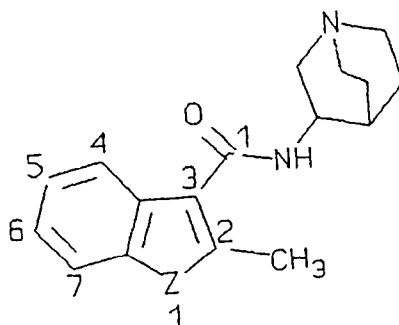
Kaavan I yhdiste, jossa valinnainen sidos on läsnä, kukin X ja Y on vety, Z on -N(R²)-, R¹ ja R² ovat yhdessä -(CH₂)₃- ja R³ on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli

35



on nimetty
2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-2,4,5,6-tetrahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ij][1,6]naftyridiiniksi.

Kaavan II yhdiste, jossa kukin X, Y ja R¹ on vety ja R³ on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli



on nimetty
3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoliksi, kun Z on -N(CH₃)-;
3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeniksi, kun Z on -S-; ja
3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsofuraaniksi, kun Z on -O-.

Hyöty

Kaavan I yhdisteet ovat farmaseuttisesti hyödyllisiä. Ne ovat 5-HT-reseptorivuorovaikuttajia. Erityisemmin ne ovat 5-HT₃ reseptoriantagonisteja, jotka ovat hyödyllisiä eläinten, erityisesti ihmisten sairauksien hoidossa. Esimerkkejä sairauksista, joita voidaan hoitaa käyttäen

kaavan I yhdisteitä, ovat pahoinvointi, maha-suolisairaudet, keskushermostojärjestelmän (CNS) sairaudet, sydän-verisuonisairaudet ja kipu, erityisesti migreeni.

5 Kaavan I yhdisteet ovat hyödyllisiä pahoinvoinnin hoidossa. Tällainen pahoinvointi voi johtua tai aiheutua nukutuksesta leikkauksen yhteydessä, matkustamisesta (esim. ilmassa, autolla tai laivalla), kemoterapiasta, sädehoidosta ja säteilymyrkytyksestä. Kaavan I yhdisteet ovat erityisen arvokkaita hoidettaessa (erityisesti ennal-
10 taehkäisyssä) pahoinvointia, joka aiheutuu säteilymyrkytyksestä tai sädehoidosta tai kemoterapiasta solumyrkyillä.

Kaavan I yhdisteet ovat hyödyllisiä maha-suolisairauksien hoidossa, ts. mahan, ruokatorven sekä ohut- että
15 paksunsuolen sairauksien hoidossa. Esimerkkejä erityisistä sairauksista ovat, mutta eivät rajoitu näihin, ruoansulatushäiriöt (esim. ei-haavauma-ruoansulatushäiriö), suoliston liikkeiden pysähtyminen, mahahaava, ruokatorven tulehdus, ilmavaivat, sappinesteen takaisinvuoto-mahakatarri, pseudo-tukosoire, ärsyyntynyt paksunsuolen oire (joka voi
20 johtaa krooniseen ummetukseen ja ripuliin), umpipussisairaus, sapen vajaatoiminta (mikä voi johtaa sappitiehyen sulkijalihaksen toimintahäiriöön ja "kuonaan" tai mikro-skooppisiin kiteisiin sappirakossa), mahan velttous (esim.
25 diabeettinen, leikkauksen jälkeinen tai itsesyntyinen), ärsyyntynyt suoli ja viivästynyt suolen tyhjentäminen. Kaavan I yhdisteet ovat hyödyllisiä myös lyhyen ajan prokineetteinä helpottamaan diagnostista radiologiaa ja suolen intubaatiota. Lisäksi yhdisteet ovat hyödyllisiä ripu-
30 lin, erityisesti kolerasta ja karsinoidikasvaimesta aiheutuvan ripulin hoidossa.

Kaavan I yhdisteet ovat hyödyllisiä keskushermostosairauksien hoidossa. Näiden sairauksien luokkaan kuuluvat tietoisuushäiriöt, psykoosit, pakonomaisten mielijoh-
35 teiden noudattamis- ja ahdistus/masennuskäyttäytyminen,

paniikkihäiriöt ("paniikkikohtaukset") ja fobiat, kuten torikauhu. Tietoisuushäiriöihin kuuluvat tarkkaavaisuus- tai muistivajaus, dementiatilat (mukaanlukien Alzheimer-tyyppinen ja ikääntymiseen liittyvä seniilidementia), aivoverenkierron vajaus ja Parkinsonin tauti. Psykoosit, joita voidaan hoitaa käyttäen tämän keksinnön yhdisteitä, ovat vainoharhaisuus, skitsofrenia ja autismi. Edustavia hoidettavia ahdistus/masennustiloja ovat ennalta esiintyvä ahdistus, esim. ennen leikkausta, hampaiden hoitoa jne.), masennus, kiihkomielisyys, kouristukset ja ahdistus, joka johtuu riippuvuutta aiheuttavien aineiden, kuten nikotiinin, alkoholin, tavallisten huumeiden, kokaiinin ja muiden väärinkäytettyjen huumeiden käytön lopettamisesta.

Kaavan I yhdisteet voivat olla hyödyllisiä sydän-verisuonisairauksien hoidossa. Tällaisia sairauksia ovat rytmihäiriöt ja korkea verenpaine.

Otaksutaan, että 5-HT₃ antagonistit estävät tiettyjä haitallisia hermoärsykyitä ja/tai estävät verisuonten laajentumista ja ovat täten arvokkaita kiputasojen vähentämisessä. Kaavan I yhdisteet voivat täten olla hyödyllisiä kivun, joka erityisesti liittyy kohtausrykelmäpäänsärkyyn, migreeneihin, kolmoishermostosärkyyn ja sisäelinten kipuun (esim. johtuen onttojen sisäelinten ei-normaalista venymisestä).

Lisäksi tämän keksinnön kohteena on menetelmä eläimen, erityisesti ihmisen, hoitamiseksi, joka kärsii sairaudesta, johon liittyy pahoinvointi, maha-suolihäiriö, keskushermostohäiriö, sydän-verisuonihäiriö tai kipu, erityisesti migreeni, joka menetelmä on tunnettu siitä, että annetaan terapeuttisesti vaikuttava määrä kaavan I yhdistettä tällaiselle eläimelle.

Farmakologia

5-HT₃-reseptori sitoutumisaffiniteetti voidaan määrittää rotan aivokuori sitoutumiskokeella, suuntaa antava in vitro koe, jolla arvioidaan yhdisteen sidosaaffiniteetti

5-HT₃-reseptorille. Katso menetelmät, joita ovat kuvanneet Kilpatrick, G.J., Jones, B.J. ja Tyers, M.B., Nature 1987; 330: 24 - 31. Koe, sovellettuna kaavan I koeyhdisteille, on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 6. Kaavan I yhdisteet osoittavat affiniteettia 5-HT₃-reseptorille tässä kokeessa.

In vivo 5-HT₃-reseptori antagonistiaktiivisuus voidaan määrittää mittaamalla von Bezold-Jarisch refleksin inhibitio nukutetuissa rotissa, mikä on hyväksytty indikaattori 5-HT₃-antagonistiaktiivisuudelle. Katso seuraavat menetelmät; Butler, A., Hill, J.M., Ireland, S.J., Jordan, C.C., Tyters, M.B., Brit. J. Pharmacol. 1988; 94: 397 - 412; Cohen, M.L., Bloomquist, W., Gidda, J.S., Lacefield, W., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989; 248: 197-201; ja Fozard, J.R., MDL 72222: Arch. Pharmacol. 1984; 326: 36 - 44. Menetelmän yksityiskohdat, kuten on modifioitu kaavan I yhdisteiden kokeessa, on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 7. Kaavan I yhdisteet estävät von Bezold-Jarisch-refleksiä.

Pahoinvointia vastustava aktiivisuus voidaan määrittää mittaamalla cisplatiinilla aiheutetun pahoinvoinnin vähentyminen freteissä, mikä on hyväksytty koe pahoinvointia vastustavan aktiivisuuden määrittämiseksi in vivo. Katso seuraavat menetelmät; Costall, B., Domeney, A.M., Naylor, R.J. ja Tattersall, F.D., Neuropharmacology, 1986; 25(8): 959 - 961; ja Miner, W.D. ja Sanger G.J., Brit. J. Pharmacol. 1986; 88: 497 - 499. Yleinen kuvaus on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 8. Kaavan I yhdisteet osoittavat pahoinvointia vastustavaa aktiivisuutta tässä kokeessa.

Pahoinvointia vastustava aktiivisuus voidaan määrittää myös mittaamalla cisplatiinilla aiheutetun pahoinvoinnin vähentyminen koirissa. Katso menetelmiä, joita ovat kuvanneet Smith, W.L., Alphin, R.S., Jackson, C.B. ja Sancilio, L.F., J. Pharm. Pharmacol. 1989; 41: 101 - 105;

ja Gylys, J.A. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1979; 23(1): 61 - 68. Yksityiskohtaisempi kuvaus, modifioituna kaavan I yhdisteiden koetta varten, on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 9. Kaavan I yhdisteet osoittavat pahoinvointia vastustavaa aktiivisuutta tässä kokeessa.

Gastrokineettinen aktiivisuus voidaan määrittää mittaamalla suolen tyhjentyminen koeruoan oraalisen antamisen jälkeen rotille. Katso menetelmät, joita ovat kehittäneet Droppleman, D., Gregory, R. ja Alphin, R.S., J. Pharmacol. Methods 1980; 4(3): 227 - 30. Droppleman et al.:in menetelmät ovat hyväksytyt menetelmiä maha-suoliaktiivisuuden määrittämiseksi in vivo. Gastrokineettinen koe on kuvattu yksityiskohtaisesti tämän hakemuksen esimerkissä 10. Kaavan I yhdisteet osoittavat gastrokineettistä aktiivisuutta tässä kokeessa.

Ahdistusta lievittävä vaikutus väärinkäytettyjen huumeiden käytön lopettamisen aikana voidaan määrittää hiiren valo/pimeä-vieroitushdistuskokeella. Katso menetelmiä, joita ovat kuvanneet Carboni, E., Acquas, E., Leone, P., Perezani, L. ja Di Chiara, G., Eur. J. Pharmacol. 1988; 151: 159 - 160. Tässä menetelmässä käytetään edellä kuvattua tutkimusmallia ahdistusta lievittävän aktiivisuuden määrittämiseksi alkoholin, kokaiinin tai nikotiinin jatkuvan antamisen ja antamisen äkillisen lopettamisen jälkeen. Yksityiskohtainen kuvaus on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 12.

Tietoisuuden parantamisaktiivisuus voidaan määrittää hiiren sopeutumis/tietoisuuden parantumiskokeella. Katso menetelmiä, joita ovat kuvanneet Barnes, J.M., Costall, B., Kelly, M.E., Naylor, F.J., Onaivi, E.S., Tomkins, D.M. ja Tyers, M.B. Br. J. Pharmacol., 1989; 98: 693P. Tässä menetelmässä käytetään edellä kuvattua tutkimusmallia ikääntyneiden hiirien huonontuneen tietoisuuskäyttäytymisen parantumisen testaamiseen. Yksityiskohtainen kuvaus on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 13.

Kaikki edellä mainitut viittaukset in vitro ja in vivo menetelmiin tämän keksinnön yhdisteiden aktiivisuuden määrittämiseksi ja muut asiakirjat, joihin tässä on viitattu, on liitetty tähän viitteinä.

5 **Farmaseuttisen koostumuksen antaminen**

Yleensä kaavan I yhdisteitä annetaan terapeuttisesti vaikuttavina määrinä minkä tahansa tavallisen mallin avulla, joka on alalla tunnettu, joko pelkästään tai yhdessä toisen kaavan I yhdisteen kanssa tai yhdessä toisen terapeuttisen aineen kanssa. Terapeuttisesti vaikuttava
10 määrä voi vaihdella laajalla alueella riippuen sairauden vakavuudesta, potilaan iästä ja suhteellisesta terveydestä, käytetyn yhdisteen tehokkuudesta ja muista tekijöistä. Kaavan I yhdisteiden terapeuttisesti vaikuttavat määrät
15 voivat olla n. 1,0 nanogrammaa/kg (ng/kg) elopainoa päivässä - 1,0 mg/kg/elopainoa päivässä. Edullisesti määrä on n. 10 ng/kg/päivä - 0,1 mg/kg/päivä. Täten terapeuttisesti vaikuttava määrä 70 kilooselle ihmiselle voi olla n. 70 ng/päivä - 70 mg/päivä, edullisesti 700 ng/päivä -
20 7,0 mg/päivä.

Keskinkertaisesti alaan perehtynyt tällaisten sairauksien hoidossa kykenee ilman turhaa tutkimusta ja luottaen henkilökunnan tietämykseen ja tähän hakemukseen määrittämään terapeuttisesti vaikuttavan määrän kaavan I yhdistettä kyseistä sairautta vastaan.
25

Yleensä kaavan I yhdisteitä annetaan farmaseuttisina koostumuksina joko oraalisesti, sisäisesti (esim. ihonsisäisesti, nenänsisäisesti tai peräpuikkoina), ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (esim. lihaksensisäisesti, laskimonsisäisesti tai ihonalaisesti). Koostumukset voivat
30 olla tablettien, pillereiden, kapseleiden, puolijähmeiden aineiden, jauheiden, formulointien, joilla on viivästynyt vapautuminen, liuosten, suspensioiden, eliksiirien, suihkeiden muodossa, tai minkä tahansa muun tarkoituksenmukaisen koostumuksen muodossa ja sisältävät yleensä aktiivista
35

aineosaa yhdessä vähintään yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen kanssa. Hyväksyttävät täyteaineet ovat ei-myrkyllisiä ja antamista auttavia, eivätkä vaikuta haitallisesti aktiivisen aineosan terapeuttiseen hyötyyn.

5 Tällainen täyteaine voi olla mikä tahansa kiinteä, nestemäinen, puolijähmeä tai sumutekoostumusten tapauksessa kaasumainen täyteaine, jota on tavallisesti alaan perehtyneen saatavilla.

Kiinteitä farmaseuttisia täyteaineita ovat tärkkelys, selluloosa, talkki, glukoosi, laktoosi, sakkaroosi, 10 gelatiini, mallas, riisi, jauho, kalkki, silikageeli, magnesiumstearaatti, natriumstearaatti, glyserolimonostearaatti, natriumkloridi, kuivattu kuorittu maito ja vastaavat. Nestemäiset ja puolijähmeät täyteaineet voidaan valita ryhmästä, jossa on vesi, etanoli, glyseroli, propyleeniglykoli ja erilaiset öljyt, mukaanlukien ne, jotka 15 ovat raakaöljy-, eläin-, kasvi- tai synteettistä alkuperää (esim. maapähkinäöljy, soijapapuöljy, mineraaliöljy, seesamiöljy jne.). Edullisia nestemäisiä kantoaineita, erityisesti injektoitavia liuoksia varten, ovat vesi, suolaliuos, vesipitoinen dekstroosi ja glykolit. 20

Puristettuja kaasuja voidaan käyttää dispergoimaan aktiivinen aineosa aerosolin muotoon. Sopivia inerttejä kaasuja tähän tarkoitukseen ovat typpi, hiilidioksidi, 25 typen oksidit jne. Muita sopivia farmaseuttisia kantoaineita ja niiden formulointeja on kuvattu kirjassa A.R. Alfonso 1990, Remington's Pharmaceutical Science, 18. painos, Easton, Pa.: Mack Publishing Company.

Kaavan I yhdisteen määrä koostumuksessa voi vaihdella laajalti riippuen formuloinnin tyypistä, yksikköannoksen koosta, täyteaineista ja muista tekijöistä, jotka 30 ovat tunnettuja farmaseuttiseen alaan perehtyneille. Tavallisesti lopullinen koostumus sisältää n. 0,000001 paino-% - n. 10,0 paino-% aktiivista aineosaa lopun ollessa 35 täyteainetta tai täyteaineita. Edullisesti aktiivista ai-

neosaa on n. 0.00001 paino-% - n. 1,0 paino-% loppuosan ollessa sopivaa täyteainetta tai täyteaineita.

Edullisesti farmaseuttinen koostumus annetaan yhtenä yksikköannosmuotona jatkuvaa hoitoa varten tai yhtenä
5 yksikköannosmuotona ad libitum, kun halutaan erityisesti helpotusta oireisiin.

Vaikka keksinnön yhteenvedossa on esitetty keksinnön laajin määritelmä, tietyt suoritusmuodot ovat edullisia. Esimerkiksi edullisia kaavan I yhdisteitä ovat ne,
10 joissa X ja Y valitaan riippumattomasti vedystä tai hydroksista, Z on $-N(R^2)-$, R^1 ja R^2 valitaan riippumattomastivedystä ja alemmasta alkyylistä tai R^1 ja R^2 ovat yhdessä $-(CH_2)_3-$ ja R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli tai 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli.

15 Erityisen kiinnostavia ovat ne kaavan I yhdisteet, joissa X ja Y ovat vety, Z on $-N(R^2)-$, R^1 on vety ja R^2 on metyyli tai R^1 ja R^2 ovat yhdessä $-(CH_2)_3-$ ja R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli, erityisesti niiden S-enantiomeerit.

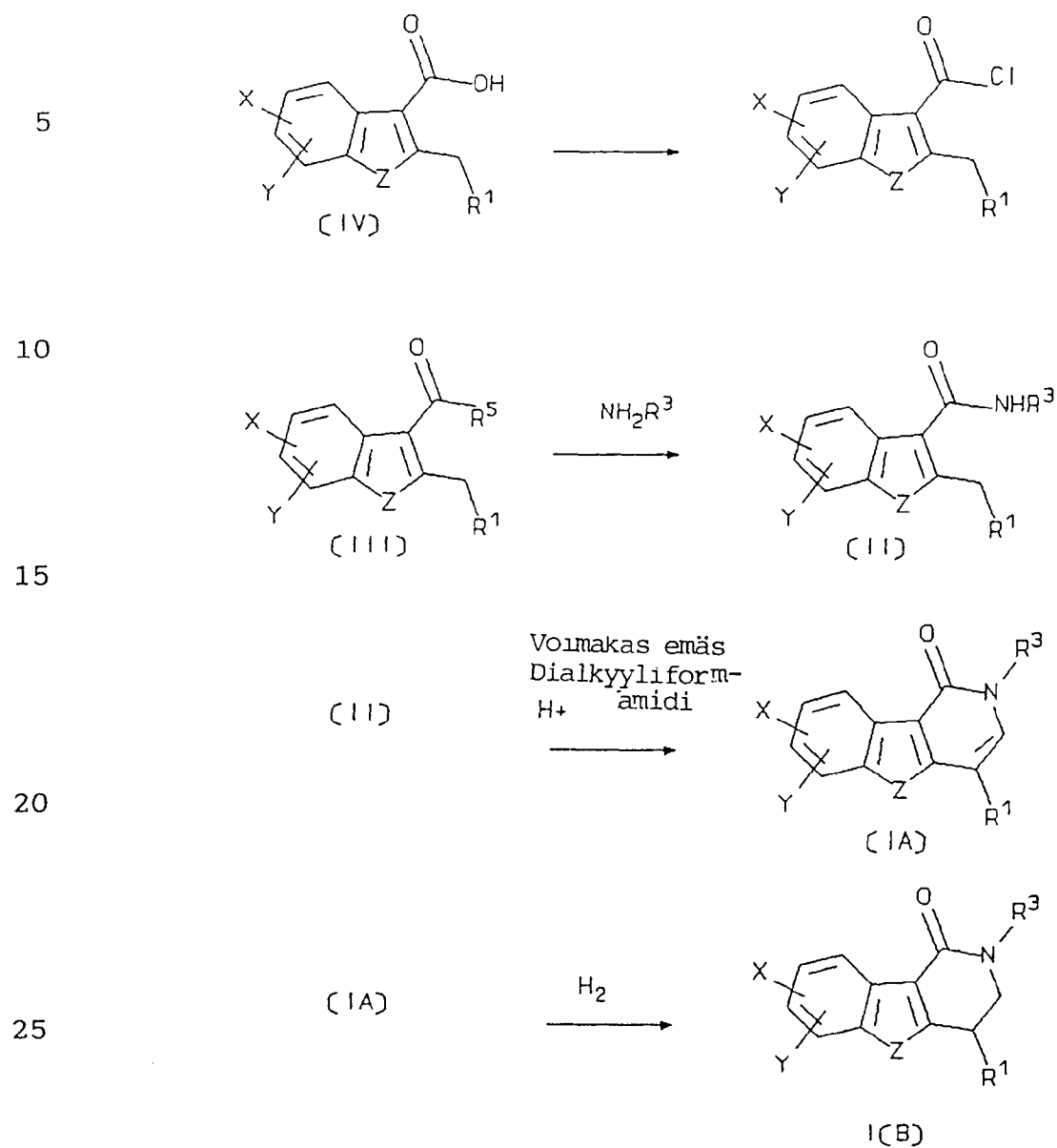
20 Edustavat yhdisteet valmistetaan seuraten menetelmiä, joita on esitetty valmistusmenetelmissä 1 ja 2 ja esimerkeissä 1, 2 ja 3.

On ymmärrettävä, että nämä erityisen kiinnostavat alaryhmät ovat erityisen hyödyllisiä tämän keksinnön farmaseuttisissa koostumuksissa ja hoitomenetelmissä.
25

Kaavan I yhdisteitä valmistetaan monilla menetelmillä. Valmistusmenetelmiä määrittää kaavan I mukaisen halutun yhdisteen rakenne ja rakenneosat, jotka muodostuvat menetelmän viimeisissä vaiheissa. Vastaavasti kaavan I
30 yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavassa esitetyllä reaktiosarjalla. Kuitenkaan erilaisten kuvattujen kaavioiden tarkoituksena ei ole rajoittaa tämän keksinnön piiriä, koska alaan perehtyneelle vaihtoehtoiset reaktiokaaviot ovat itsestään selviä. Tavallisia, mutta ei-rajoittavia
35 esimerkkejä tällaisista vaihtoehtoisista valmistusmenetel-

mistä on esitetty kohdassa "Lisä-menetelmät". Lisäksi muita reagoivia aineita, jotka vastaavat reaktiokaavioissa spesifisesti kuvattuja, voidaan vaikeuksitta käyttää. Esimerkiksi kaaviossa I dialkyyliformamidien asemesta voidaan käyttää muita formylointiaineita. Hyödyllinen formylointiaine seuraavassa kuvatulle kondensaatiolle voi olla mikä tahansa yhdiste, jolla saavutetaan kaavan II amidin reaktio formyyli-ryhmän ($-\text{CH}=\text{O}$), kuten N-aryyli-N-alkyyliformamidin, esim. N-fenyyli-N-metyyliformamidin, kanssa.

Kaavio I

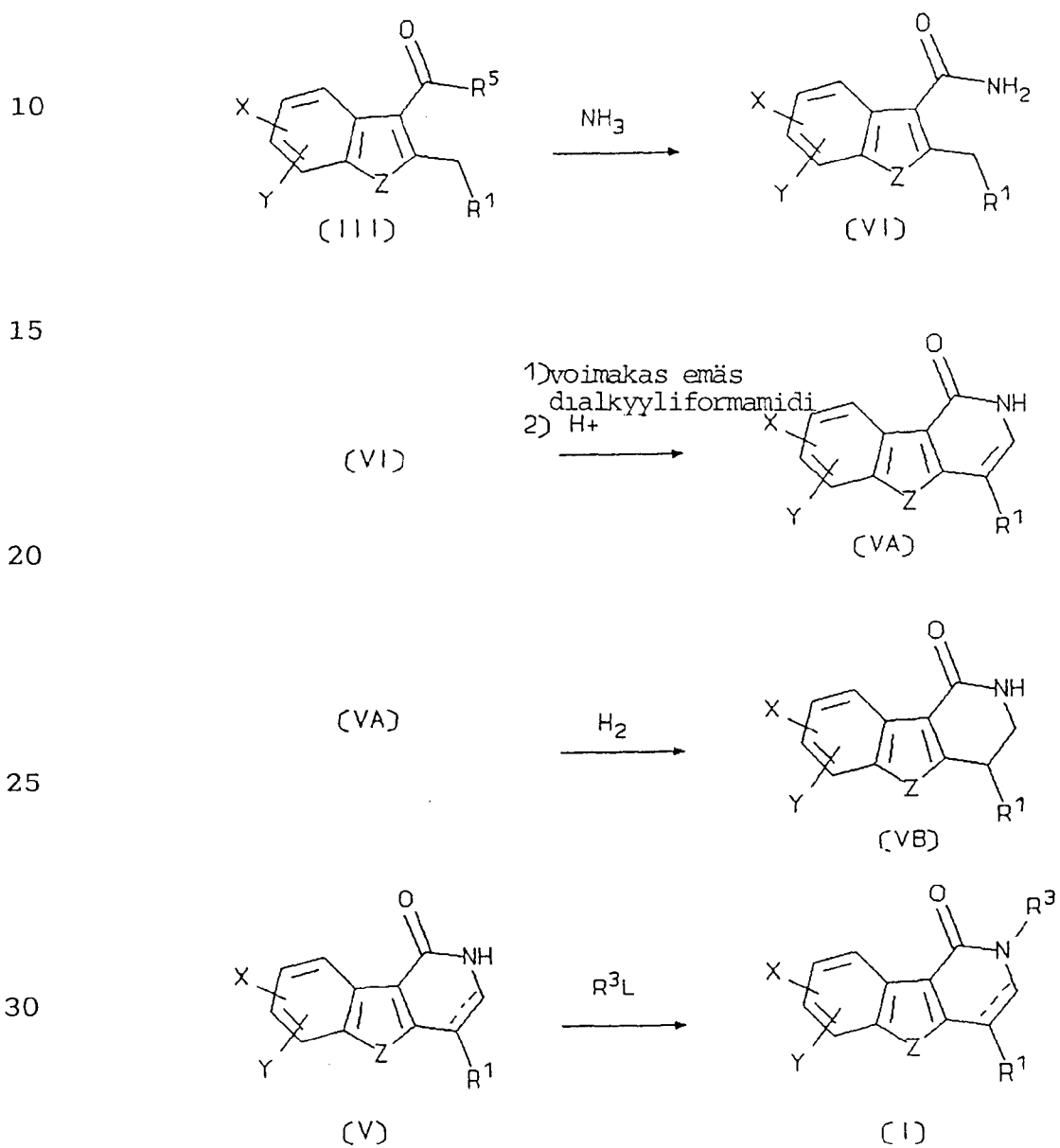


jossa R^5 on kloridi tai alempi alkoksi ja X, Y, Z, R^1 ja R^3 on määritetty keksinnön yhteenvedossa esitettyjen laajimpien määritysten mukaisesti, niin että menetelmät soveltuvat erityisen hyvin edullisiin suoritusmuotoihin.

Kaavio II

Kaavan I yhdisteitä voidaan valmistaa seuraavalla reaktiosarjalla:

5



jossa R^5 on kloridi tai alempi alkoksi, L on jättävä ryhmä ja X, Y, Z, R^1 ja R^3 on määritetty keksinnön yhteenvedossa esitettyjen laajimpien määritelmien mukaisesti niin, että menetelmät soveltuvat erityisen hyvin nykyisiin edullisiin suoritusmuotoihin.

Tässä edullisessa menetelmässä kaavan I yhdisteiden valmistamiseksi (1) muutetaan kaavan III tai IV yhdiste vastaavaksi kaavan II substituoiduksi amidiksi ja (2) saatetaan amidi reagoimaan formylointiaineen, esim. dialkyyliformamidin, kanssa vahvan emäksen läsnäollessa ja tehdään sitten happamaksi (katso kaavio I). Kaavan I yhdisteitä, joissa valinnainen sidos ei ole läsnä, voidaan myöhemmin valmistaa pelkistämällä.

Vaihe 1

Kaavan II yhdisteitä valmistetaan muuttamalla kaavan IV karboksyylihappo vastaavaksi kaavan III happokloridiksi ja tämän jälkeen saatetaan happokloridi reagoimaan substituoidun amiinin kanssa, jolla on kaava NH_2R^3 , jossa R^3 on määritetty keksinnön yhteenvedossa esitetyn laajimman määritelmän mukaisesti. Vaihtoehtoisesti kaavan II yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla kaavan III esterin reagoimaan substituoidun amiinin kanssa. Molemmat reaktioista toteutetaan 20 °C:ssa - 200 °C:ssa ja ilman paineessa 0,5 - 3 tunnin aikana sopivassa liuottimessa. Sopivia edustavia liuottimia ovat dikloorimetaani, THF ja tolueni. Yksityiskohtainen kuvaus vaiheesta 1 on esitetty tämän hakemuksen valmistusmenetelmässä 2.

Yleensä kaavan II yhdisteiden valmistuksessa käytetyt lähtöaineet ovat tunnettuja alaan perehtyneille. Esimerkiksi kaavan IV karboksyylihappo, jossa Z on -S- ja R^1 on vety, nimittäin 2-metyyllibentsotiofeeni-3-karboksyylihappo, voidaan valmistaa saattamalla 2-metyyllibentsotiofeeni reagoimaan asetyylikloridin kanssa tina(IV)kloridin läsnäollessa muodostamaan 3-asetyyli-2-metyyllibentsotiofeeni ja myöhemmin muuttamalla tämä tuote karboksyyli-

hapoksi (J. Gubin, N. Claeys, E. Deray ja M. DesCamps, Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica, (1975) 10, 418-424).

5 Kaavan III metyyliesteri, jossa Z on $-N(R^2)-$ ja R^1 ja R^2 ovat yhdessä $-(CH_2)_3-$, nimittäin metyyli-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indoli-2-karboksylaatti, valmistetaan saattamalla 6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indoli reagoimaan fosgeenin kanssa muodostamaan 1-klooriformyyli-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indoli ja myöhemmin muuttamalla tämä tuote metyyliesteriksi. Yksityiskohtaisempi kuvaus tästä menetelmästä on esitetty tämän hakemuksen valmistusmenetelmässä 1. 6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indoli voidaan valmistaa molekyylinsisäisellä Wittig reaktiolla (M. D. Crenshaw ja H. Zimmer, J. Heterocyclic Chem., (1984) 21, 623).

15 Kaavan IV karboksyylihappo, jossa Z on $-O-$ ja R^1 on vety, nimittäin 2-metyyli-bentsofuraani-3-karboksyylihappo, valmistetaan metyloimalla bentsofuraani-3-karboksyylihappo (C. Chou ja W. S. Trahanovsky, J. Org. Chem., (1986) 51, 4208). Kaavan III etyyliesteri, jossa Z on $-N(CH_3)-$ ja R^1 on vety, nimittäin etyyli-1,2-dimetyyli-indoli-3-karboksylaatti, valmistetaan etyyliasetoasetaatti-N-metyyli-N-fenylihydratsonista (M. J. Kornet, A. P. Thio ja L. M. Tolbert, J. Org. Chem., (1980) 45, 30). Etyyliesteri muutetaan tämän jälkeen 1,2-dimetyyli-indoli-3-karboksyylihapoksi hydrolysoimalla.

Kaavan NH_2R^3 substituoituja amiineja, jotka ovat erityisen hyödyllisiä tässä vaiheessa, ovat ne, joissa R^3 on joku seuraavista radikaaleista:

30 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli;
1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli;
endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli;
ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli;
endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli;
35 ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli;

endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli; tai
ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli.

Vaihe 2

5 Kaavan IA yhdisteet (kaavan I yhdisteet, joissa
valinnainen sidos on läsnä) valmistetaan saattamalla rea-
goimaan kaavan II yhdisteet formylointiaineen, kuten di-
alkyyliformamidin kanssa vahvan emäksen läsnäollessa ja
tekemällä sitten happamaksi. Mitä tahansa sopivaa orgaa-
nista tai epäorgaanista happoa voidaan käyttää, mutta ve-
10 sipitoinen vetykloridihappo on suositeltava valinta. Reak-
tio toteutetaan sopivassa liuottimessa lämpötila-alueella
-70 °C - 25 °C inertissä ilmakehässä (esim. helium tai
argon) ja ilman paineessa. Sopivia liuottimia ovat dietyy-
lieetteri, dimetoksietaani tai tetrahydrofuraani (THF).
15 Dialkyyliformamidia, edullisesti dimetyyliformamidia (DMF)
tai N-aryyli-N-alkyyliformamidia käytetään tavallisesti
mooliylimääränä suhteessa amidiin. Mitä tahansa helposti
saatavilla olevaa emästä, kuten Grignard reagenssia tai
tarkoituksenmukaista alkyyllilitiumia, edullisesti n-bu-
20 tyyllilitiumia, voidaan käyttää. Yksityiskohtainen kuvaus
vaiheesta 2 on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 1.

Kaavan IB yhdisteitä (kaavan I yhdisteitä, joissa
valinnainen sidos ei ole läsnä) voidaan valmistaa pelkis-
tämällä vastaava kaavan IA yhdiste. Pelkistys toteutetaan
25 standardi hydrausolosuhteissa tarkoituksenmukaisella hyd-
rauskatalyytillä ja sopivassa polaarisisessä orgaanisessa
liuottimessa. Reaktiopaineet voivat vaihdella ilman pai-
neesta n. 15 megapascaliin (MPa) ja lämpötilat voivat
vaihdella huoneen lämpötilasta n. 100 °C:seen. Vaikka mitä
30 tahansa standardi katalyyttiä (esim. rodium/alumiinioksi-
dia jne.) voidaan käyttää, tietyt katalyytit ovat edulli-
sia. Edullisia katalyyttejä ovat 10-%:inen palladium-
hydroksidi, 20-%:inen palladiumhydroksidi hiilellä, Pearl-
man'in katalyytti (50-%:inen H₂O - 20-%:inen palladiumpi-
35 toisuus) ja palladium/BaSO₄. Sopivia liuottimia ovat etano-

li, DMF, etikkahappo, etyyliasetaatti, tetrahydrofuraani, tolueeni ja vastaavat.

Riippuen valitusta katalyytistä, liuottimesta, paineesta ja lämpötilasta, pelkistysmenetelmä voi kestää muutamasta tunnista muutamaan päivään. Esimerkkinä, reaktio, joka toteutetaan 20-%:isella palladiumhydroksidilla etikkahapossa ja 70-%:isella perkloorihapolla 350 KPa:ssa ja 85 °C:ssa, kestää n. 24 tuntia, jotta tapahtuisi täydellinen pelkistyminen. Yksityiskohtainen kuvaus kaavan IA yhdisteen pelkistyksestä on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 2.

Kaavan IA yhdiste voidaan pelkistää joko vapaa emäs- tai suolamuodossa. Kun pelkistetään kaavan I yhdisteen suola, jossa R^1 on alempi alkyyli tai R^1 ja R^2 ovat yhdessä $-(CH_2)_n-$, ja optisesti aktiivista reagenssia käytetään muodostamaan suola, yhden enantiomeerin muodostumista suhteessa toiseen voidaan suosia 4-asemassa tai 3a-asemassa, vastaavasti. Edullisia suoloja ovat ne, jotka muodostetaan vetykloridihaposta, vetybromidihaposta, kamferisulfonihaposta ja etikkahaposta.

Kaavio II

Vaihtoehtoisesti kaavan I yhdisteitä voidaan valmistaa (1) muuttamalla kaavan III yhdiste vastaavaksi substituoimattomaksi amidiksi, (2) saattamalla amidi reagoimaan formylointiaineen kanssa vahvan emäksen läsnäollessa ja sitten happamoimalla, mitä seuraa (3) kondensatio tarkoituksenmukaisella alkylointiaineella (katso kaavio II).

Vaihe 1

Kaavan VI yhdisteitä voidaan valmistaa etenemällä kuten kaavion I vaiheessa 1, mutta korvaamalla substituoitu amiini ammoniakilla.

Vaihe 2

Kaavan VA yhdisteitä (kaavan V yhdisteet, joissa valinnainen sidos on läsnä) voidaan valmistaa etenemällä kuten vaiheessa 2 kaaviossa I, mutta korvaamalla kaavan VI

yhdiste kaavan II yhdisteellä. Kaavan VB yhdisteitä (kaavan V yhdisteet, joissa valinnainen sidos ei ole läsnä) voidaan valmistaa etenemällä kuten edellä on kuvattu kaavan IA yhdisteen hydrauksessa, mutta korvaamalla kaavan VA yhdiste.

Vaihe 3

Kaavan I yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan, vahvan emäksen läsnäollessa, kaavan V yhdiste alkylointiaineen kanssa, jolla on kaava R^3L , jossa R^3 on kuten on määritetty keksinnön yhteenvedossa esitetyn laajimman määritelmän mukaisesti ja L on jättävä ryhmä, kuten halogeeni, mesyylioksi, etaanisulfonyylioksi, bentseenisulfonyylioksi tai tosyylioksi. Reaktio toteutetaan standardi amidialkylointiolosuhteissa (Luh, T. ja Fung S. H., Synth. Commun. (1979), 9, 757) inertissä liuottimessa reaktiolämpötilassa 20 °C - 100 °C. Tarkoituksenmukaisia emäksiä ovat natrium tai natriumhydridi ja niitä käytetään tavallisesti mooliylimäärinä. Sopivia liuottimia ovat N,N-dialkyyliformamidit, kuten N,N-dimetyyliformamidi tai tetrahydrofuraani.

Vaihtoehtoisesti alkylointi voidaan toteuttaa faasisiirtokatalyytti (PTC) -menetelmien avulla. Tällaisissa menetelmissä reaktio toteutetaan katalyytin läsnäollessa ja neste-neste-kaksifaasiliuotinjärjestelmässä (Gajda, T. ja Zwierzak, A., Synthesis, Communications (1981), 1005) tai edullisesti kiinteä-nestejärjestelmässä (Yamawaki, J., Ando, T. ja Hanafusa, T., Chem. Lett. (1981), 1143; Kozia-ra, A., Zawaszki, S. ja Zwierzak, A., Synthesis (1979) 527, 549).

Neste-neste kaksifaasijärjestelmä koostuu vesipitoisesta faasista, jossa on väkevää emäksistä hydroksidiliuosta (esim. 50-%:ista vesipitoista natriumhydroksidia), ei-polaarisessa faasissa, joka koostuu inertistä liuottimesta ja tarkoituksenmukaisesta katalyytistä. Kiinteä-neste-järjestelmä koostuu jauhetusta alkalihydroksidi/alkali-

karbonaatista suspendoituneena ei-polaariseen inerttiin liuottimeen ja katalyyttiin.

Reaktio toteutetaan lisäämällä hitaasti PTC-järjestelmään, joka sisältää kaavan V yhdistettä, alkylointiainetta, jolla on kaava R^3Br , kunnes saavutetaan 10 - 50 % ylimäärä. Reaktioseos pidetään palautusjäähdytyksen alaisena kunnes reaktio on täydellinen. Seos jäähdytetään sitten huoneen lämpötilaan ja kaavan I yhdiste eristetään tavallisten menetelmien avulla. Sopivia ei-polaarisia liuottimia ovat bentseeni, tolueeni ja vastaavat. Tarkoituksenmukaisia katalyyttejä ovat tetra-n-butyylimmoniumvetysulfaatti, alumiinioksidi, joka on päällystetty kaliumfluoridilla ja trikapryylimetyylimmoniumkloridi.

Kaavan R^3L alkylointiaineita, jotka ovat erityisen hyödyllisiä tässä vaiheessa, ovat ne, joissa R^3 on joku seuraavista radikaaleista:

1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli;
 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli;
 endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli;
 ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli;
 endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli;
 ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli;
 endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli; tai
 ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli.

25 Lisämenetelmiä

Kaavan I yhdisteitä, joissa substituentit X ja/tai Y ovat NH_2 , voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava nitrosubstituentti; jossa X ja/tai Y ovat alkoksi tai dialkyylimino, substituomalla vastaava nitro- tai halogeenisubstituentti; tai joissa X ja/tai Y on hydroksi, pelkistämällä tai lohkaisemalla vastaava alkoksisubstituentti. Lisäksi kaavan I yhdisteitä, joissa Y on Cl, Br, I tai NO_2 , voidaan valmistaa lisäämällä tällainen substituentti renskaaseen, joka on aktivoitu X substituentilla, kuten NH_2 , NR, OH tai alkoksi; tai joissa X ja/tai Y on asetamidsub-

stituentti, asyloimalla vastaava aminosubstituentti. Yksityiskohtainen kuvaus kaavan I yhdisteen valmistamisesta, jossa X on hydroksi, on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 3. Kaikki nämä lisämenetelmät perustuvat menetelmiin, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla.

Kaavan I yhdisteitä, joissa p on 1 (kaavan I yhdisteet, joissa R³:n syklinen amiiniosa on N-oksidin muodossa) voidaan valmistaa hapettamalla vastaava kaavan I yhdiste, jossa p on 0, edullisesti vapaa emäsmuoto. Hapettaminen toteutetaan reaktiolämpötilassa, joka on n. 0 °C, tarkoituksenmukaisella hapettimella ja sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa. Sopivia hapettimia ovat trifluoriperetikkahappo, permaleiinihappo, perbentsoehappo, peretikkahappo ja m-klooriperoksisibentsoehappo. Sopivia liuottimia ovat halogenoidut hiilivedyt, esim. dikloorimeetaani. Tämän menetelmän yksityiskohtainen kuvaus on esitetty tämän hakemuksen esimerkissä 4. Vaihtoehtoisesti kaavan I yhdisteitä, joissa p on 1, voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineiden tai välituotteiden N-oksidi johdannaisia.

Kaavan I yhdisteitä, joissa p on 0 (kaavan I yhdisteet, joissa R³:n syklinen amiiniosa ei ole N-oksidin muodossa) voidaan valmistaa pelkistämällä vastaava kaavan I yhdiste, jossa p on 1. Pelkistys toteutetaan standardiolosuhteissa tarkoituksenmukaisella pelkistimellä sopivassa liuottimessa. Seosta sekoitetaan satunnaisesti samalla kun reaktiolämpötilaa nostetaan asteittain alueella 0 °C - 80 °C. Tarkoituksenmukaisia pelkistimiä ovat rikki, rikkididioksidi, triaryylifosfiinit (esim. trifenyylifosfiini), alkaliboranaatit (esim. litium-, natriumboranaatti jne.), fosforitrikloridi ja -tribromidi. Sopivia liuottimia ovat asetonitriitti, etanoli tai vesipitoinen dioksaani.

Kuten alaan perehtyneelle on ilmeistä, kaavan I yhdisteitä voidaan valmistaa niiden yksittäisinä optisina isomeereinä tai seoksina, raseemisina tai muina suhteina.

Esimerkiksi kaavan I yhdisteen yksittäiset enantiomeerit voidaan valmistaa saattamalla raseeminen seos reagoimaan optisesti aktiivisen resolointiaineen kanssa muodostamaan diastereomeeristen yhdisteiden pari. Diastereomeereillä on
 5 selvästi erilaisia fysikaalisia ominaisuuksia (esim. sulamispisteet, kiehumispisteet, liukoisuudet, reaktiivisuudet jne.) ja ne voidaan helposti erottaa hyödyntäen näitä eroavaisuuksia. Esimerkiksi diastereomeerit voidaan erottaa kromatografisesti tai edullisesti erotus/resolointimenetelmillä, jotka perustuvat eroihin liukoisuudessa.
 10 Optisesti puhdas enantiomeeri otetaan sitten talteen yhdessä resoloivan aineen kanssa millä tahansa käytännöllisellä tavalla, joka ei johda rasemointiin.

Vaikka enantiomeerien resolointi voidaan toteuttaa käyttäen kaavan I yhdisteiden kovalenttisiä diastereomeerisiä johdannaisia, dissosioituvat kompleksit ovat edullisia, esim. kiteiset diastereomeeriset suolat. Tällaisia kiteisiä diastereomeerisiä suoloja voidaan valmistaa käyttäen optisesti aktiivista happoa resoloivana aineena. Sopivia resoloivia happoja ovat viinihappo, o-nitrotartraniiliinihappo, mantelihappo, hydroksisukkiinihappo, 2-aryyli-
 20 propionihapot yleensä ja kamferisulfonihappo.

Kaavan I yhdisteiden yksittäiset enantiomeerit voidaan myös erottaa sellaisilla menetelmillä kuin suora tai
 25 selektiivinen kiteyttäminen tai millä tahansa menetelmällä, joka on tunnettu alaan keskinkertaisesti perehtyneelle. Yksityiskohtaisempi kuvaus sovellettavissa olevista menetelmistä kaavan I yhdisteiden stereoisomeerien resoloimiseksi on löydettävissä julkaisusta Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen 1981, Enantiomers, Racemates
 30 and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. Vaihtoehtoisesti kaavan I yhdisteiden yksittäisiä isomeerejä voidaan valmistaa käyttäen optisesti aktiivisia lähtöaineita tai välituotteita.

Kuten alaan perehtyneelle on ilmeistä, kaavan I yhdisteitä voidaan valmistaa yksittäisinä diastereomeereinä. Esimerkiksi kaavan I yhdiste, jossa valinnainen sidos ei ole läsnä, R^1 on alempi alkyyli tai R^1 ja R^2 ovat yhdessä
 5 $-(CH_2)_n-$ ja R^3 voi olla joko endo tai ekso, neljä erilaista enantiomeeriparia ovat mahdollisia (ts. (R,R) (S,S)-endo-, (R,R) (S,S)-ekso-, (R,S) (S,R)-endo- ja (R,S) (S,R)-ekso-rasemaatit). Jokaisen parin enantiomeerit, suhteessa muihin pareihin, ovat diastereomeerejä (ts. ei päällekkäin
 10 asetettavia stereoisomeerejä).

Kun diastereomeerit on erotettu enantiomeerisiksi pareiksi, puhtaat enantiomeerit voidaan resoloida millä tahansa edellä kuvatulla menetelmällä. Vaihtoehtoisesti
 15 kaavan I yhdisteiden yksittäisiä isomeerejä voidaan valmistaa käyttäen lähtöaineiden tai välituotteiden stereoisomeerisiä muotoja.

Kaavan I yhdisteet voidaan muuttaa vastaaviksi happoadditiosuoloiksi farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten happojen avulla. Lisäksi kaavan
 20 I yhdisteitä, joissa X ja/tai Y hydroksisubstituentit muodostavat suoloja, voidaan valmistaa farmaseuttisesti hyväksyttävien epäorgaanisten tai orgaanisten emästen kanssa. Kaavan I yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistukseen soveltuvat epäorgaaniset ja
 25 orgaaniset hapot ja emäkset on esitetty tämän hakemuksen määritelmissä.

Kaavan I yhdisteet happoadditiosuolan muodossa voidaan muuttaa vastaavaksi vapaaksi emäkseksi käsittelemällä sopivalla emäksellä, kuten ammoniumhydroksidiliuoksella,
 30 natriumhydroksidilla tai vastaavilla. Kaavan I yhdisteet, joissa X ja/tai Y hydroksisubstituentit muodostavat suoloja, voidaan muuttaa vastaavaksi vapaaksi emäkseksi käsittelemällä sopivalla hapolla, kuten vetykloridihapolla.

Yhteenvetona, kaavan I yhdisteiden valmistusmenetelmissä
 35

(1) saatetaan reagoimaan valinnaisesti substituoitu yhdiste, jolla on kaava II, formylointiaineen, kuten dialkyyliformamidin kanssa vahvan emäksen läsnäollessa ja sitten happamoidaan muodostamaan kaavan IA yhdiste; tai

5 (2) hydrataan kaavan IA yhdiste muodostamaan kaavan IB yhdiste;

(3) saatetaan reagoimaan valinnaisesti substituoitu kaavan V yhdiste alkylointiaineen kanssa, jolla on kaava R^3L , muodostamaan kaavan I yhdiste;

10 (4) saatetaan kaavan I yhdisteessä läsnäolevat substituentit reagoimaan tai muutetaan läsnäolevat substituentit muodostamaan toinen substituoitu kaavan I yhdiste;

(5) muutetaan kaavan I yhdisteen happosuola vastaavaksi vapaaksi emäkseksi;

15 (6) muutetaan kaavan I yhdisteen vapaa muoto vastaavaksi farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi;

(7) hapetetaan kaavan I yhdiste, jossa p on 0, vastaavaksi N-oksidiksi, jossa p on 1;

20 (8) pelkistetään kaaavan I yhdisteen N-oksidi, jossa p on 1, vastaavaksi kaavan I yhdisteeksi, jossa p on 0; tai

(9) muutetaan kaavan I yhdisteen suola kaavan I yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai kaavan I yhdisteen vapaaksi muodoksi;

25 (10) erotetaan kaavan I yhdisteen isomeerien seos yksittäiseksi isomeeriksi; tai

(11) toteutetaan mikä tahansa vaiheista (1) - (9) optisesti reaktiivisilla yhdisteillä.

30 Missä tahansa edeltävistä menetelmistä viittaus kaavoihin I, II, III, IV, V tai VI viittaa sellaiseen kaavaan, jossa X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , n, p ja q ovat määritetyt keksinnön yhteenvedossa esitettyjen laajimpien määritelmien mukaisesti, menetelmien soveltueissa erityisen hyvin näihin edullisiin suoritustuotoihin.

Valmistusmenetelmä 1**Metyyli-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indoli-1-karboksylaatti**

Seuraavassa esitetään yhdisteen valmistus, jolla on
 5 kaava III, jossa

X ja Y ovat vety;

Z on $-N(R^2)-$; ja

R^1 ja R^2 ovat yhdessä $-(CH_2)_3-$.

6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolia (1,15 g, 6,7
 10 mmoolia) metyleenikloridissa (5 ml) lisättiin tipoittain
 0 °C:ssa liuokseen, jossa oli fosgeenia (10 mmoolia) tolu-
 eenissa (5 ml). Reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti,
 minkä jälkeen metanolia (1 ml) lisättiin asteittain ja
 seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Liuotin
 15 poistettiin alennetussa paineessa antamaan valkoinen kiin-
 teä aine. Uudelleenkiteyttäminen heksaanista antoi 1,08 g
 (70,3 %:n saanto) metyyli-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]-
 indoli-1-karboksylaattia valkoisina kiteinä, sp. 102 -
 103 °C. Analyysi $C_{14}H_{15}NO_2$:lle: Laskettu: C, 73,34; H, 6,59;
 20 N, 6,11. Havaittu: C, 72,96; H, 6,61; N, 6,33.

Valmistusmenetelmä 2**3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli**

Seuraavassa esitetään yhdisteen valmistus, jolla on
 25 kaava II, jossa

X ja Y ovat vety;

R^1 on vety;

Z on $-N(CH_3)-$; ja

R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli.

Menetelmä A**(S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli**

1,2-dimetyyli-indoli-3-karboksyylihappo (1,05 g,
 5,5 mmoolia) liuotettiin oksalyylikloridin (0,55 ml,
 35 6 mmoolia) ja dimetyyliformamidin (0,1 ml) kanssa di-

kloorimetaaniin (30 ml) ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa yksi tunti. Seos väkevöitiin sitten alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (20 ml). Saatua seosta lisättiin tipoittain 0 °C:ssa liuokseen, jossa
 5 oli (S)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaania (0,7 g, 5,5 mmoolia) dikloorimetaanissa (10 ml). Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjässä. Jäännös liuotettiin veteen ja pestiin etyyliasetaatilla. Vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi 10 N vesipitoisella natriumhydroksidilla, suodatettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin sitten. Uudelleenkiteyttäminen etyyliasetaatista antoi 0,7 g (46 %:n saanto) (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indolia, sp. 176 - 177 °C; $[\alpha]_D^{25}$ -51,90 (c 0,92, CHCl₃). Analyysi C₁₈H₂₃N₃O:lle: laskettu: C, 72,70; H, 7,79; N, 14,13. Havaittu: C, 72,75; H, 7,89; N, 14,15.

Edeten kuten valmistusmenetelmässä 2, menetelmä A, mutta korvaamalla (S)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani
 20 (R)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanilla, valmistettiin (R)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli, sp. 174 - 175 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +50,5° (c 0,41, CHCl₃).

Edeten kuten valmistusmenetelmässä 2, menetelmä A, mutta korvaamalla (S)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani
 25 (RS)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanilla, valmistettiin (RS)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli, sp. 165 - 166 °C.

Edeten kuten valmistusmenetelmässä 2, menetelmässä
 30 A, mutta korvaamalla (S)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani (RS)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanilla ja 1,2-dimetyyli-indoli-3-karboksyylisälinahapolla, valmistettiin (RS)-3-[(1-atsabi-

syklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni, sp. 207 - 208 °C.

Edeten kuten valmistusmenetelmässä 2, menetelmässä A, mutta korvaamalla (S)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani (RS)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanilla ja 1,2-dimetyyli-indoli-3-karboksyylihapo 2-metyyllibentsofuraani-3-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani, sp. 154 - 155 °C.

Edeten kuten valmistusmenetelmässä 2, menetelmässä A, mutta korvaamalla (S)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaaniendo-3-amino-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]nonaanilla, valmistettiin 3-[(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli, sp. 196 °C.

Edeten samalla tavalla kuin valmistusmenetelmässä 2, menetelmässä A, kaavan II yhdisteet, jotka voidaan valmistaa, ovat:

3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;
 3-[(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;
 3-[(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;
 3-[(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;
 3-[(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;
 3-[(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;
 3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;
 3-[(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

3-[(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)amino-
karbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

3-[(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)amino-
karbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

5 3-[(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)amino-
karbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

3-[(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-
2-metyyllibentsotiofeeni;

10 3-[(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-
2-metyyllibentsotiofeeni;

3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)aminokarbonyyli]-2-me-
tyyllibentsofuraani;

3-[(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)amino-
karbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani;

15 3-[(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)amino-
karbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani;

3-[(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)amino-
karbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani;

20 3-[(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)amino-
karbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani;

3-[(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-
2-metyyllibentsofuraani; ja

3-[(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-
2-metyyllibentsofuraani.

25 **Menetelmä B**

(RS)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbo-
nyyli]-1,2-dimetyyli-indoli

(RS)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaania (0,14 g,
1,1 mmoolia) tolueenissa (2 ml) sekoitettiin tipoittein
30 liuokseen, jossa oli trimetyyli-alumiinia (1,1 mmoolia)
tolueenissa (1 ml), niin että seoksen lämpötila ei ylittä-
nyt 10 °C. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen
lisättiin liuosta, jossa oli etyyli-1,2-dimetyyli-indoli-
3-karboksylaattia (0,22 g; 1 mmooli) tolueenissa (2 ml).
35 Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttären kolme tun-

tia, jäädytettiin sitten ja lisättiin 0 °C:teiseen vesipitoiseen vetykloridihappoon (10-%:inen, 5 ml). Kerrosten erottamisen jälkeen vesipitoinen kerros tehtiin emäksiseksi 10 N vesipitoisella natriumhydroksidilla, suodatettiin ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivatettiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin antamaan 0,12 g (40 %:n saanto) raakaa tuotetta. Näyte uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista antamaan (RS)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli, sp. 165 - 166 °C.

Edeten kuten valmistusmenetelmässä 2, menetelmässä B, mutta korvaamalla (RS)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani (S)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanilla ja etyyli-1,2-dimetyyli-indoli-3-karboksylaatti etyyli-1,2-dimetyyli-5-metoksi-indoli-3-karboksylaattilla, valmistettiin (S)-5-metoksi-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli, sp. 171 - 172 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -44,8 ° (c 0,63, CHCl₃). Analyysi C₁₉H₂₅N₃O₂:lle: laskettu: C, 69,70; H, 7,70; N, 12,83. Havaittu: C, 69,34; H, 7,68; N, 12,52.

Edeten kuten valmistusmenetelmässä 2, menetelmässä B, mutta korvaamalla (RS)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani (S)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanilla ja etyyli-1,2-dimetyyli-indoli-3-karboksylaatti metyyli-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indoli-1-karboksylaattilla esimerkiksi 1, valmistettiin (S)-1-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indoli (82 %:n saanto), sp. 163 - 164 °C.

Edeten kuten valmistusmenetelmässä 2, menetelmässä B, mutta korvaamalla (RS)-3-amino-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani (RS)-endo-3-amino-1-atsabisyklo[3.3.1]nonaanilla, valmistettiin (RS)-endo-3-[(1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli.

Edeten kuten valmistusmenetelmässä 2, menetelmässä B, kaavan II yhdisteitä, jotka voidaan valmistaa, ovat:

3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;

5 3-[(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;

3-[(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;

10 3-[(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;

3-[(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;

3-[(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli;

15 3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

3-[(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

20 3-[(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

3-[(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

3-[(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

25 3-[(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

3-[(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsotiofeeni;

30 3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani;

3-[(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani;

3-[(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani;

3-[(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)amino-
karbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani;

3-[(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)amino-
karbonyyli]-2-metyyllibentsofuraani;

5 3-[(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-
2-metyyllibentsofuraani;

3-[(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-
2-metyyllibentsofuraani;

Esimerkki 1

(0.0453/00)

10 (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-
5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli (yhdiste A)

(0.0421/04)

Seuraavassa esitetään kaavan I yhdisteen valmistus,

jossa

valinnainen sidos on läsnä;

15 X ja Y ovat vety;

R¹ on vety;

Z on -N(CH₃)-; ja

R³ on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli.

20 (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbo-
nyyli]-1,2-dimetyyli-indoli (0,67 g, 2,2 mmoolia) valmis-
tusmenetelmän 2 menetelmästä A, liuotettiin kuivaan tetra-
hydrofuraaniin (20 ml). Indoliliuos pidettiin -70 °C:ssa
samalla kun n-butyylilitium-liuos heksaanissa (5 mmoolia)
lisättiin tipoitain. Reaktioseosta sekoitettiin

25 -10 °C:ssa yksi tunti ja jäähdytettiin sitten jälleen
-70 °C:seen, minkä jälkeen lisättiin dimetyyli-formamidia
(0,5 ml) yhtenä annoksena. Reaktioseoksen annettiin lämme-
tä huoneen lämpötilaan 1,5 tunnin aikana, jäähdytettiin
sitten 0 °C:seen ja tehtiin happamaksi 10-%:isella vesipi-

30 toisella vetykloridihapolla. Kerrokset erotettiin ja vesi-
pitoinen kerros pestiin etyyliasetaatilla. Vesipitoinen
kerros tehtiin sitten emäksiseksi 10 N vesipitoisella nat-
riumhydroksidilla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyli-
asetaatiiuute kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla,

35 suodatettiin ja haihdutettiin sitten antamaan 0,47 g

(68 %:n saanto) valkoista kiinteää ainetta. Näyte kiinteästä aineesta uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista antamaan (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-5H-pyrido[4,3-b]indoli [yhdiste A],
 5 sp. 251 - 252 °C, $[a]_D^{25} +50,5^\circ$ (c = 0,5; CHCl₃). Hydrokloridisuola valmistettiin etanoli-HCl:stä antamaan (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-5H-pyrido[4,3-b]indoli hydrokloridi [yhdiste A HCl],
 sp. 254 - 255 °C; $[a]_D^{25} -67,1^\circ$ (c 0,32, H₂O).

10 Edeten kuten esimerkissä 1, mutta korvaamalla (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli (R)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indolilla valmistusmenetelmän 2 menetelmästä A, valmistettiin (R)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-5H-pyrido[4,3-b]indoli [yhdiste B] (99 %:n saanto),
 15 sp. 250 - 251 °C, $[a]_D^{25} -60,2^\circ$ (c 0,47, CHCl₃) ja (R)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-5H-pyrido[4,3-b]indoli hydrokloridi [yhdiste B HCl],
 20 sp. 252 - 253 °C, $[a]_D^{25} +66,2^\circ$ (c 0,28, H₂O).

Edeten kuten esimerkissä 1, mutta korvaamalla (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli (RS)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indolilla, valmistusmenetelmän 2 menetelmästä A, valmistettiin (RS)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-5H-pyrido[4,3-b]indoli,
 25 sp. 224 - 224,5 °C ja (RS)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-5H-pyrido[4,3-b]indoli hydrokloridi, sp. 258 - 260 °C.

30 Edeten kuten esimerkissä 1, mutta korvaamalla (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli (RS)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyylibentsotiofeenilla, valmistusmenetelmän 2 menetelmästä A, valmistettiin (RS)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-5H-pyrido[4,3-b]-
 35

bentsotiofeeni hydrokloridi [yhdiste C HCl] (20 %:n saanto), sp. >270 °C.

Edeten kuten esimerkissä 1, mutta korvaamalla (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli(RS)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-2-metyyllibentsofuraanilla, valmistusmenetelmän 2 menetelmästä A, valmistettiin
 5 (RS)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
 sopyrido[4,3-b]bentsofuraani hydrokloridi [yhdiste D HCl]
 10 (8 %:n saanto), sp. >270 °C.

Edeten kuten esimerkissä 1, mutta korvaamalla (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli (S)-1-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-6,7,8,9-tetrahydropyrido[1,2-a]indolilla,
 15 valmistusmenetelmän 2 menetelmästä B, valmistettiin
 (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-2,4,5,6-tetrahydro-
 1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini hydrokloridi
 [yhdiste E HCl] (27 %:n saanto), sp. 256 - 259 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -
 14,7 ° (c 0,25, H₂O). Samalla tavalla voidaan valmistaa
 20 R-isomeeri [yhdiste K HCl].

Edeten kuten esimerkissä 1, mutta korvaamalla (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-5-metoksi-1,2-dimetyyli-indolillavalmistusmenetelmän 2 menetelmästä B, valmistettiin
 25 (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-8-metoksi-
 5-metyyli-1-okso-
 sopyrido[4,3-b]indoli hydrokloridi
 [yhdiste F HCl], sp. 267 - 268 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -57 ° (c 1,0, H₂O).

Edeten kuten esimerkissä 1, mutta korvaamalla (S)-3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli 3-[(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]-non-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indolilla valmistusmenetelmän 2 menetelmästä A, valmistettiin

2-(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli hydrokloridi [yhdiste G HCl], sp. 331 - 333 °C.

Edeten kuten esimerkissä 1, mutta korvaamalla (S)-
 5 3-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indoli (RS)-3-[(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)aminokarbonyyli]-1,2-dimetyyli-indolilla valmistusmenetelmän 2 menetelmästä B, valmistettiin
 (RS)-2-(endo-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-dihydro-5-
 10 metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli hydrokloridi [yhdiste H HCl], sp. >360 °C.

Edeten samalla tavalla kuin esimerkissä 1, kaavan I yhdisteitä, jotka voidaan valmistaa, ovat:

2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-
 15 1-okso-5H-pyrido[4,3-b]indoli;
 2-(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli;
 2-(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli;
 20 2-(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli;
 2-(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli;
 2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)-1,2-dihydro-1-oksopyri-
 25 do[4,3-b]bentsotiofeeni;
 2-(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-1,2-dihydro-1-oksopyrido[4,3-b]bentsotiofeeni;
 2-(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-1,2-dihydro-1-oksopyrido[4,3-b]bentsotiofeeni;
 30 2-(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-oksopyrido[4,3-b]bentsotiofeeni;
 2-(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-oksopyrido[4,3-b]bentsotiofeeni;
 2-(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-dihydro-1-ok-
 35 sopyrido[4,3-b]bentsotiofeeni;

- 2-(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
sopyrido[4,3-b]bentsotiofeeni;
2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
pyrido[4,3-b]bentsofuraani;
5 2-(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-1,2-di-
hydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
2-(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-1,2-di-
hydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
2-(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-1,2-di-
10 hydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
2-(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-1,2-di-
hydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
2-(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
pyrido[4,3-b]bentsofuraani;
15 2-(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
pyrido[4,3-b]bentsofuraani;
2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli)-2,4,5,6-tetrahydro-1-okso-
1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
2-(endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-2,4,5,6-
20 tetrahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
2-(ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-2,4,5,6-
tetrahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
2-(endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-2,4,5,6-
tetrahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
25 2-(ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli)-2,4,5,6-
tetrahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
2-(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-2,4,5,6-tetrahydro-
1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini;
2-(ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-2,4,5,6-tetrahydro-
30 ro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini.

Esimerkki 2

(RS)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5-metyyli-1-okso-1H-indoli

Seuraavassa esitetään menetelmä kaavan I yhdisteen valmistamiseksi, jossa valinnainen sidos ei ole läsnä;

X ja Y ovat vety;

R¹ on vety;

5 Z on -N(CH₃)-; ja

R³ on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli.

(RS)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli hydrokloridi (0,3 g, 0,98 mmoolia) esimerkistä 1, etikkahapossa (5 ml, sisältäen 3 tippaa 70-%:ista perkloorihappoa) pelkistettiin 20-%:isella palladiumhydroksidi/hiilellä (0,1 g) 10 80 °C:ssa ja 350 kPa:ssa 20 tunnin aikana. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin veteen (10 ml), tehtiin 15 emäksiseksi ammoniumhydroksidiliuoksella ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (10-%:inen metanoli dikloorimetaanissa + 1-%:inen ammoniumhydroksidi; 20 silika; R_f. 0,3) antamaan 0,5 g (16 %:n saanto) (RS)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indolia [yhdiste I].

Hydrokloridisuola valmistettiin etanoli-HCl:stä antamaan (RS)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indolihydrokloridi 25 [yhdiste I HCl], sp. >270 °C.

Esimerkki 3

(S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-8-hydroksi-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli

30 Seuraavassa esitetään menetelmä kaavan I yhdisteen valmistamiseksi, jossa

valinnainen sidos on läsnä;

X on hydroksi 8-asemassa;

Y on vety;

35 R¹ on vety;

Z on $-N(CH_3)-$; ja

R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli.

Liuos, jossa oli BBr_3 (0,5 mmoolia) dikloorimetaanissa (0,5 ml), lisättiin tipoittain $-70\text{ }^\circ\text{C}$:ssa liuokseen, jossa oli (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-8-metoksi-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indolia (0,11 g, 0,33 mmoolia) dikloorimetaanissa (1 ml), esimerkiksi 1. Reaktioseos lämmitettiin ympäristön lämpötilaan, jäädytettiin uudestaan $-70\text{ }^\circ\text{C}$:seen. Metanolia (0,5 ml) lisättiin ja reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös uudelleenkiteytettiin isopropanolista antamaan 0,04 g (37 %:n saanto) (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-8-hydroksi-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli hydrobromidia [yhdiste J HBr], sp. $235 - 250\text{ }^\circ\text{C}$.

Edeten kuten esimerkissä 3 voidaan valmistaa muita kaavan I yhdisteitä, joissa valinnainen sidos ei ole läsnä.

Esimerkki 4

(S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indoli N-oksidi
Seuraavassa esitetään kaavan I yhdisteen valmistus, jossa

p on 1;

valinnainen sidos on läsnä;

X ja Y ovat vety;

R^1 on vety;

Z on $-N(CH_3)-$; ja

R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli.

m-klooriperoksibentsoehappoa (1,2 g, 7,0 mmoolia) lisättiin pieninä annoksina $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa liuokseen, jossa oli (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-oksopyrido[4,3-b]indolia (1,8 g, 5,8 mmoolia) esimerkiksi 1, dikloorimetaanissa (50 ml). Reaktioseosta sekoitettiin vielä 0,5 tuntia $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Liuotin poistettiin

alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti (10-%:inen metanoli dikloorimetaanissa ja 1-%:inen ammoniumhydroksidi) antamaan 0,75 g (62 %:n saanto) (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli N-oksidia amorfisena
 5 kiinteänä aineena, sp. 98 - 102 °C.

Edeten kuten esimerkissä 4 voidaan valmistaa muita kaavan I yhdisteitä, joissa p on 1.

Esimerkki 5

10 Seuraavassa esitetään edustavia farmaseuttisia formulointeja, jotka sisältävät kaavan I yhdistettä.

Oraalinen formulointi

Edustava liuos oraalista antomuotoa varten sisältää:

15	aktiivinen aineosa	100-1000 mg
	sitruunahappo monohydraatti	105 mg
	natriumhydroksidi	18 mg
	makuaine	q.s.
	vesi	100 ml:ksi

20 Laskimonsisäinen formulointi

Edustava liuos laskimonsisäistä antomuotoa varten sisältää:

	aktiivinen aineosa	10-100 mg
	dekstroosi monohydraatti	q.s. tekemään isotoniseksi
25	sitruunahappo monohydraatti	1,05 mg
	natriumhydroksidi	0,18 mg
	vesi injeksiota varten	1,0 ml:ksi

Tabletti-formulointi

30 Edustava tablettimuoto kaavan I yhdisteelle voi sisältää:

	aktiivinen aineosa	5 %
	hienokiteinen selluloosa	69 %
	steariinihappo	25 %
35	kolloidinen silika	1 %

Esimerkki 6

5-HT₃-reseptori-pikakoe

Seuraavassa kuvataan in vitro koetta kaavan I yhdisteiden 5-HT₃-reseptori-sitoutumisaffiniteetille. Menetelmä on pääosin sama, jota Kilpatrick et al. ovat kuvanneet ja jota äsken lainattiin ja joka mittaa affiniteettiä rotan aivokuoren 5-HT₃-reseptoreihin, jotka on merkitty radioaktiivisiksi [³H]kipatsiinilla.

Kalvot valmistettiin rotan aivojen aivokuoresta homogenoituina 50 mM trispuuskuriin (pH 7,4 4 °C:ssa) käyttäen Polytron P10 kudoshajottajaa (lukema 10, 2 x 10 sekunnin jakso). Homogenaattia lingottiin 48.000 x g:ssä 12 minuuttia ja saatu pelletti pestiin suspendoimalla uudestaan ja linkoamalla kolme kertaa homogenoivassa puskurissa. Kudospelletit suspendoitiin uudestaan koepuskuriiin ja säilytettiin nestetypessä kunnes niitä tarvittiin.

Sitoutumiskokeet toteutettiin käyttäen Tris-Krebs koepuskuria, jolla oli seuraava koostumus (mM): NaCl, 154; KCl, 5,4; KH₂PO₄, 1,2; CaCl₂·2H₂O, 2,5; MgCl₂, 1,0; glukoosi, 11; Tris, 10. Kokeet toteutettiin 25 °C:ssa pH-arvossa 7,4 0,25 ml:n lopputilavuudessa. Zakopridia (1,0 mM) käytettiin määrittämään ei-spesifinen sitoutuminen (NSB). Rotan aivokuorissa läsnäolevat 5-HT₃-reseptorit merkittiin käyttäen 0,3 - 0,7 nM [³H] kipatsiinia (spesifinen aktiivisuus 50 - 66 Ci/mmoolia; New England Nuclear) 0,1 mM paroksetiinin läsnäollessa estämään [³H] kipatsiinin sitoutumista 5-HT sitoutumiskohtiin. Rotan aivokuorikalvot inkuboitiin [³H] kipatsiinilla yhdessä 10 eri pitoisuuden kanssa koeyhdistettä alkaen 1 x 10⁻¹² 1 x 10⁻⁴ molaaria. Inkuboinnit kestivät 45 minuuttia 25 °C:ssa ja päätettiin tyhjösudattamalla Whatman GF/B-lasikuitusudattimilla käyttäen Brandel 48 kuopan levykerääjää. Sudattamisen jälkeen sudattimia pestiin 8 sekuntia 0,1 M NaCl:lla. Sudattimia esikäsiteltiin 0,3-%:isella polyetyleni-imiinillä 18 tuntia ennen käyttöä sudattimen sitou-

tumisen radioaktiiviseen ligandiin vähentämiseksi. Suodat-
 timiin jäänyt radioaktiivisuus määritettiin nestetuikelas-
 kimella.

Koeyhdisteen pitoisuus, joka aiheuttaa 50 %:n inhi-
 5 bition radioaktiivisen ligandin sitoutumisessa, määritet-
 tiin iterointikäyrällä. Affiniteetit ilmoitettiin IC_{50} -
 arvon negatiivisina logaritmeina (pIC_{50}). Kaavan I yhdis-
 teet osoittavat 5-HT₃-reseptori-sitoutumisaffiniteettia,
 ts. pIC_{50} -arvoja, jotka ovat suurempia kuin 6, nimittäin A.
 10 HCl, E. HCl ja I >9, B. HCl, C. HCl, D. HCl, H. HCl, J.
 HBr ja K. HCl >8, G. HCl >7 ja F. HCl >6.

Esimerkki 7

5-HT₃-antagonistiaktiivisuus rotissa

(Von Bezold-Jarisch refleksi)

15 Seuraavassa kuvataan in vivo menetelmä 5-HT₃-anta-
 gonistiaktiivisuuden määrittämiseksi kaavan I yhdisteille.
 Menetelmä on modifioitu versio siitä, jota ovat kuvanneet
 Butler et al., Cohen et al. ja Fozard ja jossa 5-HT on
 substituoitu 5-HT₃ selektiivisellä vaikuttajalla 2-netyy-
 20 li-5-hydroksitryptamiinilla (2-m-5-HT).

Urospuoliset Sprague-Dawley rotat, 250 - 380 g,
 nukutettiin uretaanilla (1,4 g/kg, i.p.). Suoritettiin
 henkitorven avaus ja putki työnnettiin henkitorveen hel-
 pottamaan hengitystä. Reisi- ja kaulalaskimot kanyloitiin
 25 lääkkeen laskimonsisäistä antamista varten. Pohjukaissuoli
 kanyloitiin lääkkeen antamista varten pohjukaissuolen si-
 säisestä. Sydämen sykettä seurattiin Gould ECG/Biotech
 vahvistimilla. Vähintään 30 minuutin tasapainotusjakson
 jälkeen ja ennen koeyhdisteen antamista kontrollireaktiot
 30 2-m-5-HT:n laskimonsisäiselle antamiselle määritettiin ja
 pienin annos, joka saa aikaan riittävän ja jatkuvan sydä-
 men hidaslyöntisyyden, valittiin.

Tehokkuus

2-m-5-HT annettiin laskimonsisäisesti joka 12. mi-
 35 nuutti. Joko apuainetta tai koeyhdistettä annettiin laski-

monsisäisesti viisi minuuttia ennen altistamista 2-m-5-HT:lle. Jokaista peräkkäistä koeyhdisteen annosta nostettiin annoksittain kunnes reagoinnit 2-m-5-HT:lle estyivät.

Kesto

5 Apuainetta tai koeyhdistettä annettiin laskimonsisäisesti tai pohjukaissuolen sisäisesti ja myöhempiä altistumisia 2-m-5-HT:lle seurattiin 5, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 ja, joissakin tapauksissa, 360, 420 ja 480 minuuttia annoksen jälkeen.

10 Sekä tehokkuus- että kestotutkimuksissa sydämen lyöntinopeus (lyönnejä/minuutti) taltioitiin jatkuvasti tutkimuksen aikana. Reagointeja 2-m-5-HT:lle kuvaa laskuhuippu sydämen lyöntinopeudessa. Koeyhdisteiden vaikutuksia kuvaa sydämen hidaslyöntisyyden, joka on indusoitu 15 2-m-5-HT:lla, prosentuaalinen inhibitio. Tiedot analysoitiin yhdensuuntaisella toistuvasti mittaavalla ANOVA:lla ja sitä seuraavalla parittaisella vertailulla apuainekontrolliin käyttäen Fischer'in LSD-strategiaa. Näin muodostuneesta annos-reagointikäyrästä saatiin ID_{50} -arvo, joka kuvaa annosta, joka estää 50-%:sesti sydämen hidaslyöntisyyttä, joka on indusoitu 2-m-5-HT:llä.

20 Kaavan I yhdisteet osoittivat 5-HT₃-reseptoriantagonistiaktiivisuutta tässä kokeessa, ts. ID_{50} -arvot olivat pienempiä kuin 3,0 mg/kg, i.v. Erityisesti ID_{50} arvot yhdisteille E. HCl, K. HCl, A. HCl ovat 0,05, 2,41 ja 0,13 mg/kg, vastaavasti.

Esimerkki 8

Cisplatiinilla indusoitu pahoinvointi freteissä

30 Seuraavassa kuvataan menetelmää kaavan I yhdisteiden laskimonsisäisten (i.v.) vaikutusten määrittämiseksi cisplatiinilla indusoituun pahoinvointiin freteissä.

Täysikasvuisille, urospuolisille, kastroiduille freteille annettiin ruokaa ja vettä ad libitum sekä ennen koejaksoa että sen aikana. Kukin eläin valittiin satunnaisesti ja nukutettiin metofaani/happi-seoksella, punnittiin 35

ja laitettiin johonkin kolmesta koeryhmästä. Viilto tehtiin nukutettuina pitkin vatsan yläaluetta n. 2 - 4 cm:n pituisena. Kaulalaskimo eristettiin sitten ja kanyloitiin suolaliuoksella täytetyllä PE-50 polyetyleeniputkella.

5 Kanyyli poistettiin kallon pohjassa ja viilto suljettiin haavanpidikkeillä. Eläimet palautettiin sitten häkkeihinsä ja annettiin toipua nukutuksesta ennen tutkimuksen alkamista.

Apuainetta tai koeyhdistettä annettiin i.v. 10 1,0 ml/kg ja 1,0 mg/kg, vastaavasti. 2,0 minuutin kuluessa apuaineen tai koeyhdisteen antamisesta cisplatiinia injektoidiin i.v. 10 mg/kg. Eläimiä tarkkailtiin sitten jatkuvasti viiden tunnin jakson aikana ja pahoinvointireagoinnit (ts. oksentaminen ja/tai yököttäminen) taltioitiin.

15 Tämän esimerkin ja esimerkin 11 tarkoituksia varten oksentaminen määritettiin onnistuneena mahan sisällön tyhjentämisenä ja yksittäiseksi yököttämisjaksoksi määritettiin nopea ja onnistunut yritys oksentaa, mikä tapahtui yhden minuutin ajanjakson sisällä.

20 Pahoinvointireagointeja edustivat (1) aika pahoinvoinnin alkamiseen ja (2) kokonaispahoinvointijaksot ja (3) prosentuaalinen pahoinvoinnin inhibitio. Koeryhmien keskiarvoja ja standardipoikkeamia verrattiin referenssiryhmien vastaaviin. Merkitsevyys määritettiin t-jakaumalla verrattaessa yksittäistä käsiteltyä ryhmää apuainekontrolliin, tai Dunnett'in vertailevalla analyysillä, kun enemmän kuin yhtä käsiteltyä ryhmää verrattiin yksittäiseen apuainekontrolliin.

25

Laskimonsisäisesti annettavat kaavan I yhdisteet 30 olivat pahoinvointia vastustavia tässä kokeessa kuten nähdään seuraavasta taulukosta:

Fretti-tutkimustulokset

	Yhdiste	Aika pahoinvointiin (min)	Pahoinvointitijaksot	Pahoinvoinnin inhibitio %
5	F HCl	n. 50	n. 12,3	25,8
	H HCl	73	4,5	72,7
	J HBr	n. 88	2,3	86,4
	apuaaine-			
10	kontrolli	n. 31	16,5	ei havaita
	G HCl	ei pahoinvointia	0	100
	A HCl	ei määritetty	10	38,6
	(0,1 mg/kg)			

15 Edeten kuten esimerkissä 8, mutta antamalla koeyhdiste oraalisesti, voidaan kaavan I yhdisteiden pahoinvointia vastustavat vaikutukset arvioida. Oraalisesti annettavat kaavan I yhdisteet olivat pahoinvointia vastustavia tässä kokeessa.

20 **Esimerkki 9**

Cisplatiinilla indusoitu pahoinvointi koirissa

Seuraavassa kuvataan menetelmää kaavan I yhdisteiden laskimonsisäisten (i.v.) vaikutusten määrittämiseksi cisplatiinilla indusoitua pahoinvointia vastaan koirissa.

25 Uros- ja naaraspuolisille koirille (6 - 15 kg) syötettiin yksi kupillinen kuivaa koiran ruokaa. Tunnin kulluttua ruokkimisesta cisplatiinia (cis-diamiinidiklooriplatinaa) annettiin i.v. 3 mg/kg. 60 minuuttia cisplatiinin antamisen jälkeen injektointiin joko apuainetta tai
 30 koeyhdistettä i.v. 0,1 ml/kg ja 1,0 mg/kg, vastaavasti. Koiria seurattiin sitten jatkuvasti viisi tuntia ja pahoinvointireagoinnit (ts. oksentaminen ja/tai yököttäminen) taltioitiin.

35 Pahoinvointireagointeja edustivat (1) aika pahoinvoinnin alkamiseen, (2) oksentamisjaksojen kokonaismäärä

ja (3) yököttämisjaksojen kokonaismäärä. Koeryhmien keskiarvoja ja standardipoikkeamia verrattiin vertailuryhmien vastaaviin. Merkitsevyys määritettiin t-jakaumalla kun verrattiin yksittäistä käsiteltyä ryhmää apuainekontrolliin, tai Dunnett'in vertailevalla analyysillä, kun enempää kuin yhtä käsiteltyä ryhmää verrattiin yksittäiseen apuainekontrolliin.

Kaavan I yhdisteet osoittivat pahoinvointia vastustavaa aktiivisuutta tässä kokeessa.

10 **Esimerkki 10**

Rottien mahan tyhjentyminen koeruoasta

Seuraavassa kuvataan in vivo menetelmää kaavan I yhdisteiden maha-suoliaktiivisuuden määrittämiseksi mittaamalla mahan tyhjentyminen nopeus koeruoasta rotissa. Menetelmä on sama, jota ovat kuvanneet Droppleman et al. ja johon edellä on viitattu.

Koeruoka valmistettiin lisäämällä hitaasti 20 g selluloosakumia (Hercules Inc., Wilmington, Delaware) 200 ml:aan kylmää tislattua vettä, jota sekoitettiin Waring sekoittimessa n. 20.000 kierrosta minuutissa. Sekoittamista jatkettiin kunnes saavutettiin täydellinen dispersio ja selluloosakumin hydrataatio tapahtui (n. 5 minuuttia). Kolme lihaliemikuutiota liuotettiin 100 ml:aan lämmintä vettä ja sekoitettiin sitten selluloosaliuokseen, mitä seurasi 16 g puhdistettua kaseiinia (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), 8 g tomusokeria, 8 g maissitärkkelystä ja 1 g jauhettua hiiltä. Jokainen aineosa lisättiin hitaasti ja sekoitettiin kauttaaltaan aikaansaaden n. 325 ml tummanharmaasta mustaan homogeenista pastaa. Ruokaa jäähdytettiin sitten yön yli, jona aikana loukkuun jäänyt ilma vapautui. Ennen koetta ruoka otettiin pois jääkaapista ja sen annettiin lämmentä huoneen lämpötilaan.

Urospuolisille täysikasvuaisille Sprague-Dawley rotille (170 - 204 g) ei annettu ruokaa 24 tunnin aikana, mutta vettä ad libitum. Kokeen aamuna kukin eläin punnit-

tiin ja valittiin satunnaisesti käsiteltäviin ryhmiin, joissa oli 10 eläintä ryhmää kohti. Jokainen rotta sai joko apuainetta (4 ml/kg), koeyhdistettä (1 mg/kg) tai referenssi standardi metoklopramidia (10 mg/kg) vatsaontelon sisäisellä injeksiolla. 0,5 tuntia injektion jälkeen 3,0 ml koeruokaa annettiin oraalisesti jokaiselle rotalle 5,0 ml:n kertakäyttöruiskulla. Viisi koeruokanäytettä punnittiin analyyysivaa'alla ja näiden painojen keskiarvoa käytettiin koeruoan painon keskiarvon löytämiseksi. 1,5 tuntia injektion antamisen jälkeen jokainen rotta tapettiin hiilidioksidilla tukehduttamalla ja maha poistettiin avaamalla vatsa ja varovasti puristamalla ja leikkaamalla ruokatorvi aivan mahaportin sulkijalihaksen alapuolelta. Pitäen huolta siitä, ettei menetetä mitään mahalaukun sisällöstä jokainen maha pantiin pieneen, esipunnittuun ja vastaavasti merkittyyn 7 ml:n punnitusastiaan ja punnittiin välittömästi analyyysivaa'alla. Jokainen maha leikattiin sitten auki pitkin vähemmän kaarevaa puolta, puhdistettiin vesijohtovedellä, kuivattiin varovasti imupaperilla liika kosteuden poistamiseksi ja punnittiin. Mahaan jäänyt koeruoan määrä kuvaa eroa täyden mahan painon ja tyhjän mahan painon välillä. Ero jäljellejääneen koeruoan painon ja keskimääräisen koeruoan painon välillä kuvaa koeruoan määrää, joka tyhjenee 1,5 tunnin aikana injektion jälkeen.

Reagoinnit ilmoitetaan grammoina tyhjentynyttä ruokaa tai prosentuaalisena muutoksena kontrollista. Koeryhmien keskiarvoja ja standardipoikkeamia verrataan vertailuryhmien vastaaviin. Merkitsevyys määritettiin Dunnett'in t-jakaumalla (Statistical Association Journal, joulukuu 1955, 1096 - 112).

Kaavan I yhdisteet osoittivat esikineettistä aktiivisuutta tässä kokeessa, kuten nähdään seuraavasta taulukosta.

Vaikutus mahan tyhjentymiseen koeruoasta rotissa

	Yhdiste	Tyhjentynyt ateria (keskiarvo, stand. poik.)	Ero kontrol- lista, %
5	J HBr	1,02 ± 0,44	-42,5
	F HCl	0,26 ± 0,91	-86,9
	E HCl	2,36 ± 0,24	19,2
	H HCl	2,58 ± 0,14	30,3
10	G HCl	2,26 ± 0,19	14,1
	D HCl	2,18 ± 0,28	10,1
	apuaainekontrolli	1,98 ± 0,28	-
	metoklopramidi HCl	2,46 ± 0,17	24,2

15 Esimerkki 11

Hiiren ahdistusta lievittävä käyttäytymismalli

Seuraavassa kuvataan in vivo menetelmää kaavan I yhdisteiden ahdistusta lievittävän aktiivisuuden määrittämiseksi.

20 Nuoria urospuolisia C5BI/6J hiiriä, 18 - 20 g, pidettiin 10 hiiren ryhmissä häkeissä, joissa säädettiin ääntä, lämpötilaa ja kosteutta. Ruokaa ja vettä oli saatavilla ad libitum. Hiiret pidettiin 12 tunnin valoisassa ja 12 tunnin pimeässä syklissä, valot sytytettiin 6.00 ja
25 sammutettiin 18.00. Kaikki kokeet alkoivat vähintään 7 päivää saapumisen jälkeen koepaikalle.

Automaattilaitteisto muutosten havaitsemiseksi tutkimuksessa saatiin Omni-Tech Electronics'ilta Columbus Ohio ja se oli samanlainen kuin Crawleyn ja Goodwinin
30 (1980), kuten Kilfoil et al. ovat kuvanneet. Lyhyesti, kammio koostui pleksilasilaatikosta (44 x 21 x 21 cm), jonka musta pleksilasi jakaa kahdeksi kammioksi. Väliseinässä, joka erottaa molemmat kammiot, on 13 x 5 cm:n aukko, jonka läpi hiiri pystyy helposti kulkemaan. Pimeässä
35 kammiossa on kirkkaat seinät ja valkoinen lattia, joka on

merkitty ruuduilla. Fluorisoiva putkivalo (40 wattia), joka on asennettu kammioden yläpuolelle, antaa ainoan valaistuksen. Digiscan Animal Activity Monitor System RXYZCM16 (Omni-Tech Electronics) taltioi hiiren tutkimis-

5 aktiivisuuden koekammioissa.

Ennen kokeen aloittamista hiirten annettiin sopeutua 60 minuuttia laboratorioympäristöön. Senjälkeen kun hiiri oli saanut laskimonsisäisen (i.p.) injektion tai annostamalla suun kautta joko koeyhdistettä tai apuainetta,

10 ta, se palautettiin kotihäkkiin 15 minuutin käsittelyn jälkeiseksi ajaksi. Hiiri pantiin sitten valoisan kammion keskelle ja sitä seurattiin 10 minuuttia.

Ahdistuksen lieventyminen nähtiin tutkimisaktiivisuuden yleisenä kasvuna valoisaalla alueella. Kasvua tutkimisaktiivisuudessa kuvasti viive (aika hiiren liikkua pimeään kammioon, kun se ensin oli pantu keskelle valoisaan aluetta), kasvanut edestakaisin liikkuminen, kohonnut tai muuttumaton liikkumisaktiivisuus (ylitettyjen ruutuviivojen lukumäärä) ja vähentynyt aika vietettynä pimeässä kammiossa.

15

20

Kaavan I yhdisteet osoittivat ahdistusta lieventävää aktiivisuutta tässä kokeessa. Yhdisteet E. HCl ja A. HCl osoittivat tätä aktiivisuutta määrinä 30 ng/kg ja 3 ng/kg, vastaavasti.

25 **Esimerkki 12**

Hiiren valo/pimeä-vieroitusahdistuskoe

Seuraava menettely kuvaa menetelmää, jossa määritetään vaikuttavatko kaavan I yhdisteet ahdistukseen, joka on aikaansaatu lopettamalla äkillisesti krooninen käsittely huumeannoksilla.

30

Nuoria urospuolisia BKW hiiriä (25 - 30 g) pidettiin 10 hiiren ryhmissä kammioissa, joissa säädettiin ääntä, lämpötilaa ja kosteutta. Ruokaa ja vettä oli saatavilla ad libitum. Hiiret pidettiin syklissä, jossa oli 12 tuntia valoa ja 12 tuntia pimeää, valot sytytettiin 6.00

35

ja sammutettiin 18.00, kaikki kokeet aloitettiin vähintään 7 päivää koepaikalle saapumisen jälkeen.

Ahdistuksen tasot määritettiin Crawleyn ja Goodwin'in kaksi-kammio tutkimusmallilla (katso esimerkki 10).
 5 Ahdistuksen lieventyminen nähtiin yleisenä kasvuna tutkimisaktiivisuudessa valaistulla alueella. Kasvua tutkimisaktiivisuudessa kuvasti kasvanut viive (aika hiireltä siirtyä pimeään kammioon, kun se ensin oli pantu keskelle valaistua aluetta), kasvanut tai muuttumaton liikkumisaktiivisuus (ylitettyjen ruutulinjoiden lukumäärä), takajaloille nousujen kasvanut määrä ja vähentynyt aika vietettynä pimeässä kammiossa.
 10

Kasvanut tutkimisaktiivisuus valoisella alueella saadaan aikaan antamalla hiirille 14 päivän aikana alkoholia (8,0 % paino/tilav. juomavedessä), nikotiinia (0,1 mg/kg, i.p. kahdesti päivässä) tai kokaiinia (1,0 mg/kg, i.p. kahdesti päivässä). Ahdistuksen lieventyminen määritettiin 1, 3, 7 ja 14 päivää huumeruokavalion aloittamisen jälkeen. Käsittely lopetettiin äkillisesti ja tutkimisaktiivisuus valoisalla alueella määritettiin 8, 24 ja 48 tuntia tämän jälkeen. Apuainetta tai koeyhdisteitä annettiin vieroitusvaiheen aikana vatsakalvon sisäisellä injektioilla. Reagoiteja edustivat tuskaa lievittävän käyttäytymisen vähenemisen inhibitio, sen jälkeen kun käsittely alkoholilla, kokaiinilla tai nikotiinilla oli päättynyt.
 20
 25

Esimerkki 13

Hiiren sopeutumisen/tietoisuuden parantamiskoe

Seuraavassa kuvataan mallia kaavan I yhdisteiden tietoisuutta parantavien vaikutusten määrittämiseksi.
 30 Nuoria täysikasvuisia ja vanhoja BKW hiiriä pidettiin 10 hiiren ryhminä kammioissa, joissa säädettiin ääntä, lämpötilaa ja kosteutta. Ruokaa ja vettä oli saatavissa ad libitum. Hiiret pidettiin kahdessa syklissä, jossa oli 12 tuntia valoa ja 12 tuntia pimeää, valot sytytettiin

6.00 ja sammutettiin 18.00. Kaikki kokeet alkoivat vähintään 7 päivää koepaikalle saapumisen jälkeen.

Ahdistuksen tasot määritettiin Crawleyn ja Goodwinin kaksi-kammiotutkimusmallilla (katso esimerkki 10).

5 Hiiret pantiin kaksi-kammiokoealueelle kolmeksi päiväksi. Nuoret hiiret sopeutuivat koealueelle kolmantena päivänä ja viettivät vähemmän aikaa tutkien valoisa aluetta kun taas iäkkäillä hiirillä tutkimisaktiivisuus valoisalla alueella pysyi vakiona koko kolmannen päivän. Tutkimisaktiivisuutena pidetään viivettä (aika hiiren liikkua pimeään kammioon, kun se ensin on asetettu keskelle valoisa aluetta), liikkumisaktiivisuutta (ylitettyjen ruutuviivojen lukumäärä), takajaloille nousujen lukumäärää ja vietettyä aikaa valoisalla alueella. Apuainetta tai koeyhdisteitä annettiin ikääntyneille hiirille vatsakalvon sisäisenä injektiona. Kasvavia tietoisuusvaikutuksia ikääntyneissä rotissa kuvaa vähentynyt tutkimisaktiivisuus päivään 3 mennessä.

10

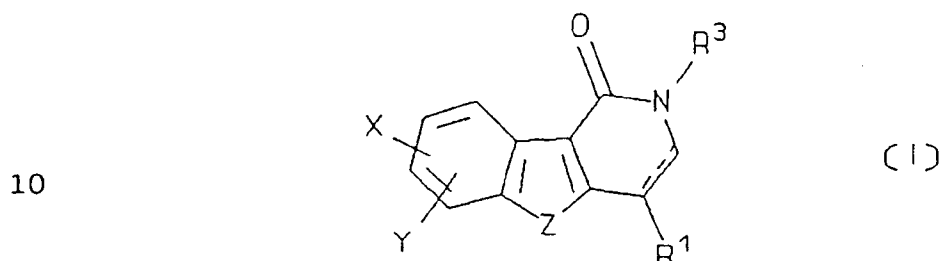
15

Yhdiste E. HCl annettiin hiirille oraalisesti annostasoon aina 30 mg/kg, eikä mitään ilmeisiä toksikologisia vaikutuksia (kouristuksia tai yliliikkumista) havaittu ja eläimet käyttäytyivät tavalliseen tapaan.

20

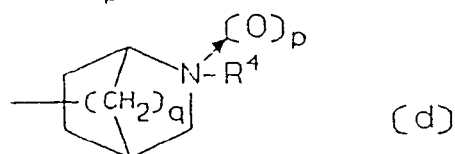
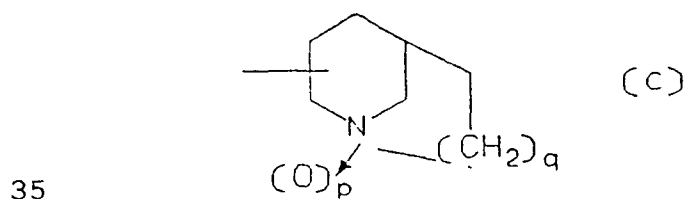
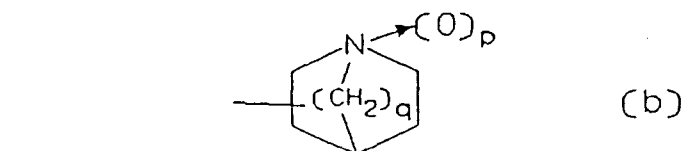
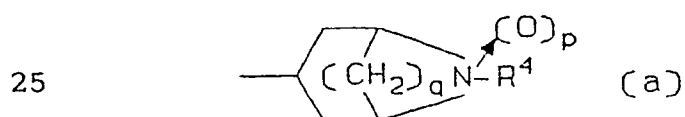
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on
5 kaava I



jossa katkoviiva kuvaa valinnaista sidosta;

- 15 X ja Y ovat riippumattomasti vety, halogeeni, hydroksi, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi alkyylili, nitro, amino, aminokarbonyyli, (alempi alkyylili)amino, di(alempi alkyylili)amino tai (alempi alkanoyyli)amino;
- Z on -O-, -S- tai -N(R²)-;
- 20 R¹ ja R² ovat riippumattomasti vety tai alempi alkyylili tai ne ovat yhdessä -(CH₂)ₙ-, jossa n on kokonaisluku 2 - 4; ja R³ on



jolloin

p on 0 tai 1;

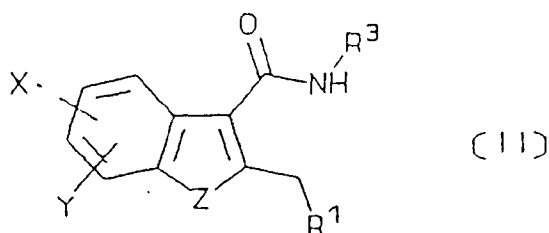
q on 1, 2 tai 3; ja

R⁴ on C₁₋₇-alkyyli; tai

5 sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai sen yksittäisen isomeerin tai isomeerien seoksen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että menetelmässä

(1) saatetaan valinnaisesti substituoitu yhdiste, jolla on kaava II

10



15

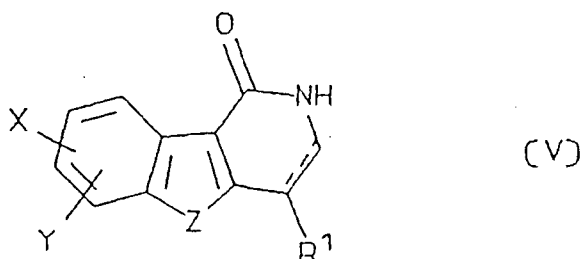
jossa X, Y, Z, R¹ ja R³ ovat kuten edellä on määritetty, reagoimaan formylointiaineen, kuten dialkyyliformamidin kanssa, vahvan emäksen läsnäollessa ja tehdään sitten happamaksi, jolloin muodostuu kaavan IA mukainen yhdiste; tai

20

(2) hydrataan kaavan IA yhdiste, jolloin muodostuu kaavan IB mukainen yhdiste;

(3) saatetaan yhdiste, jolla on kaava V

25



30

jossa X, Y, Z ja R¹ ovat kuten edellä on määritetty, reagoimaan alkylointiaineen kanssa, jolla on kaava R³L, jossa R³ on kuten edellä on määritetty ja L on poistuva ryhmä, vahvan emäksen läsnäollessa, jolloin muodostuu kaavan I mukainen yhdiste;

35

(4) saatetaan reagoimaan kaavan I yhdiste tai muutetaan sen substituentteja, jolloin muodostuu toinen substituoitu kaavan I mukainen yhdiste;

5 (5) muutetaan kaavan I mukaisen yhdisteen happosuola vastaavaksi vapaaksi emäkseksi;

(6) muutetaan kaavan I mukaisen yhdisteen vapaa muoto vastaavaksi farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi;

10 (7) hapetetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa p on 0, vastaavaksi N-oksidiksi, jossa p on 1;

(8) pelkistetään kaavan I mukaisen yhdisteen N-oksidiksi, jossa p on 1, vastaavaksi kaavan I yhdisteeksi, jossa p on 0; tai

15 (9) muutetaan kaavan I mukaisen yhdisteen suola kaavan I yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai kaavan I mukaisen yhdisteen vapaaksi muodoksi;

(10) erotetaan kaavan I mukaisen yhdisteen isomeerien seos yksittäiseksi isomeeriksi; tai

20 (11) toteutetaan mitkä tahansa vaiheista (1) - (9) optisesti reaktiivisten reagenssien kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat itsenäisesti vety tai hydroksi ja p on 0.

25 3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Z on $-N(R^2)-$.

30 4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli tai 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa valinnainen sidos on läsnä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 on vety ja R^2 on metyyli.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa kukin X ja Y on vety ja R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli, nimittäin 2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli-hydrokloridi, tai (R)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (R)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli-hydrokloridi.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on vety 8-asemassa, Y on vety ja R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli, nimittäin 2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-8-hydroksi-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-8-hydroksi-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-8-hydroksi-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli-hydrokloridi, tai (R)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-8-hydroksi-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (R)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-8-hydroksi-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli-hydrokloridi.

9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
 nen yhdiste, jossa kukin X ja Y on vety ja R³ on endo-1-
 atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli, nimittäin 2-[(endo-1-atsabi-
 5 syklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-pyri-
 do[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suo-
 la, (S)-2-[(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-di-
 hydro-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli tai sen farma-
 seuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (S)-2-[(endo-
 10 1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-
 oksopyrido[4,3-b]indolihiydrokloridi, tai (R)-2-[(endo-1-
 atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-ok-
 so-pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttä-
 vä suola, edullisesti (R)-2-[(endo-1-atsabisyklo[3.3.1]-
 15 non-4-yyli)-1,2-dihydro-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indo-
 lihiydrokloridi.

10. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
 nen yhdiste, jossa kukin X ja Y on vety ja R³ on (endo-9-
 20 metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli, nimittäin 3-[(endo-9-
 metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-1,2-
 dihydro-5-metyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indoli tai sen far-
 maseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti 3-[(endo-9-
 metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli)-1,2-dihydro-5-me-
 25 tyyli-1-okso-pyrido[4,3-b]indolihiydrokloridi.

11. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
 nen yhdiste, jossa R¹ ja R² ovat yhdessä -(CH₂)₃-.

12. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä,
 30 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukai-
 nen yhdiste, jossa kukin X ja Y on vety ja R³ on 1-atsabi-
 syklo[2.2.2]okt-3-yyli, nimittäin 2-(1-atsabisyklo[2.2.2]-
 okt-3-yyli)-2,4,5,6-tetrahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig]-
 [1,6]naftyridiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä
 35 suola, (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-2,4,5,6-tet-

rahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-2,4,5,6-tetrahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiinihydrokloridi tai
 5 (R)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-2,4,5,6-tetrahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiini tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (R)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-2,4,5,6-tetrahydro-1-okso-1H-indolo[3,2,1-ig][1,6]naftyridiinihydrokloridi.

10 13. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa valinnainen sidos ei ole läsnä.

14. Patenttivaatimuksen 13 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
 15 yhdiste, jossa R^1 on vety ja R^2 on metyyli.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa kukin X ja Y on vety ja R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli, nimittäin 2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5-metyyli-1-okso-
 20 pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, (S)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5-metyyli-1-okso-
 pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (S)-2-(1-atsabisyklo-
 25 [2.2.2]okt-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5-metyyli-1-okso-
 pyrido[4,3-b]indolihydrokloridi, tai (R)-2-(1-atsabisyklo-
 [2.2.2]okt-3-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-5-metyyli-1-okso-
 pyrido[4,3-b]indoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä
 30 suola, edullisesti (R)-2-(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-
 1,2,3,4-tetrahydro-5-metyyli-1-okso-
 pyrido[4,3-b]indolihydrokloridi.

16. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa Z on -S- tai -O-.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli tai 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli.

5 18. Patenttivaatimuksen 17 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa valinnainen sidos on läsnä.

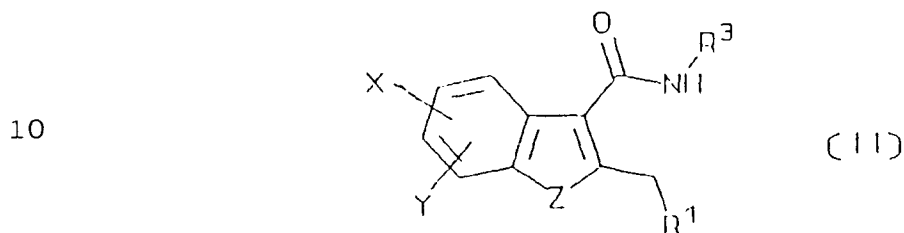
19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa kukin X ja Y on vety, Z on -S-, R^1 on vety ja R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli, nimittäin 2-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
10 pyrido[4,3-b]bentsotiofeeni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, (R)-2-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
15 pyrido[4,3-b]bentsotiofeeni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (R)-2-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
pyrido[4,3-b]bentsotiofeenihydrokloridi, (S)-2-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
20 pyrido[4,3-b]bentsotiofeeni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (S)-2-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
pyrido[4,3-b]bentsotiofeenihydrokloridi.

20. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa kukin X ja Y on vety, Z on -O-, R^1 on vety ja R^3 on 1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli, nimittäin 2-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
25 pyrido[4,3-b]bentsofuraani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

30 21. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste (R)-2-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
pyrido[4,3-b]bentsofuraani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edullisesti (R)-2-[(1-
35 atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
pyrido-

[4,3-b]bentsofuraanihydrokloridi, (S)-2-[(1-atsabisyklo-
[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihydro-1-okso-
pyrido[4,3-b]bentso-
furaani tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, edul-
lisesti (S)-2-[(1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli)-1,2-dihyd-
ro-1-okso-
5 pyrido[4,3-b]bentsofuraanihydrokloridi.

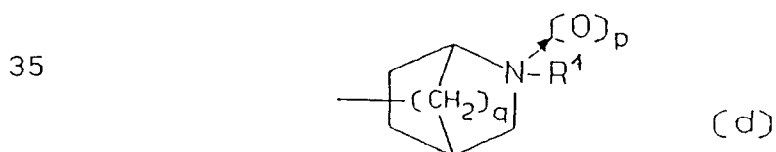
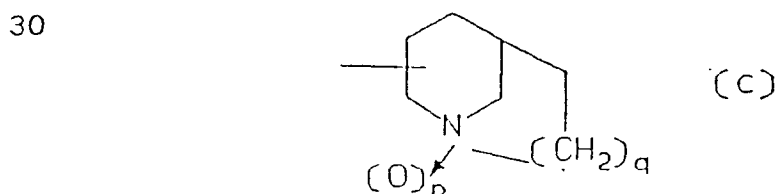
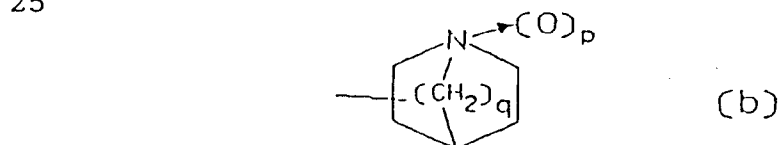
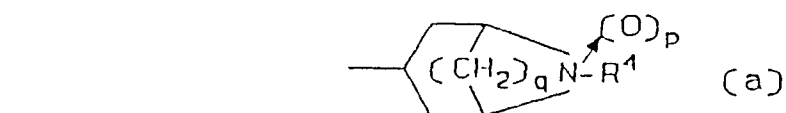
22. Yhdiste, jolla on kaava II



jossa X ja Y ovat riippumattomasti vety, halogeeni, hyd-
roksi, alempi alkoksi, bentsyylioksi, alempi alkyyli, nit-
ro, amino, aminokarbonyyli, (alempi alkyyli)amino, di-
15 (alempi alkyyli)amino tai (alempi alkanoyyli)amino;

Z on -O-, -S- tai -N(R²)-;

R¹ ja R² ovat riippumattomasti vety tai alempi alkyyli tai
20 ne ovat yhdessä -(CH₂)_n-, jossa n on kokonaisluku 2 - 4; ja
R³ on



joissa

p on 0 tai 1;

q on 1, 2 tai 3; ja

R⁴ on C₁₋₇-alkyyli; tai sen suola tai yksittäinen isomeeri
5 tai isomeerien seos.

23. Patenttivaatimuksen 22 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R³ on

1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli;

1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli;

10 endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli;

ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli;

endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli;

ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli;

endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli; tai

15 ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli.

24. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R³ on

1-atsabisyklo[2.2.2]okt-3-yyli;

1-atsabisyklo[2.2.2]okt-4-yyli;

20 endo-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli;

ekso-9-metyyli-9-atsabisyklo[3.3.1]non-3-yyli;

endo-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli;

ekso-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]okt-3-yyli;

endo-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli; tai

25 ekso-1-atsabisyklo[3.3.1]non-4-yyli.