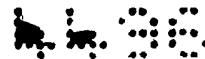


2749/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



66076

57.907/SZE

K I V O N A T

A hányás és a mozgásbetegségek kezelésére használható, a 6-os helyzetben heterociklusos csoporttal helyettesített 4-amino-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol-származékokat *tartalmazó*
gyógyszertárak

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 09. 28.

Elsőbbsége: 1992. 09. 30. (07/954,105),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya ~~eljárás az~~ (1) általános képletű tetrahidro-benz/cd/indol-származékok és ezek gyógyászatilag elfogadható sóit ~~valamint az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények alkalmazására~~ a hányás és a mozgásbetegségek kezelésére, ~~ahol az~~ (1) általános képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, alkenilcsoport, ciklopropil-metil-csoport, aril-alkil-csoport,

- alkil-tio-alkil-csoport vagy $-C(O)R^4$ vagy
- $(CH_2)_n C(O)NR^5R^6$ általános képletű csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport,
ciklopropil-metil-csoport vagy alkenilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy aminocsoportot
védő csoport;
- n jelentése 1, 2, 3 vagy 4;
- ~~R^4 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénezett al-~~
kilcsoport, alkoxics csoport vagy fenilcsoport;
- R^5 és R^6 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy ciklo-
alkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogyha R^5 és R^6
közül az egyiknek a jelentése cikloalkilcsoport, akkor
a másiknak a jelentése hidrogénatom;
- HET jelentése 5-6-tagu, aromás heterociklusos csoport,
amely 1-3, azonos vagy eltérő heteroatomot,
például kénatomot, oxigénatomot és/vagy nitrogénatomot
tartalmaz,
azzal a megkötéssel, hogy a 6-tagu heterociklusos gyűrű
csak szénatomo(ka)t és nitrogénatomo(ka)t tartalmaz,
továbbá azzal a megkötéssel, hogy az 5-tagu heterocik-
lusos gyűrű legfeljebb 1 oxigénatomot vagy kénatomot
tartalmaz, de egyidejűleg nem tartalmaz oxigénatomot és
kénatomot.

A találmány tárgyát képezik továbbá az (1) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

A találmány tárgya továbbá eljárás azon (1) általános képletű vegyületeknek - önmagában ismert módszerekkel való - előállítására, ahol

HET jelentése adott esetben helyettesített tetrazolil-
csoport.

Buzsácsi Nagy Zsuzsa

2749/93

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

57.907/SZE

66076

A

NSZOS

AGIK 31/40
AGIK 31/42
AGIK 31/45
AGIK 31/41
AGIK 31/44
COFD 403/04

A hányás és a mozgásbetegségek kezelésére használható, a 6-os
helyzetben heterociklusos csoporttal helyettesített 4-amino-

-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol-származékokat
tetrahidrobenzimidazol

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók:

BOOHER Richard Nolan, INDIANAPOLIS,

FLAUGH Michael Edward, INDIANAPOLIS,

LAWHORN David Ernes', GREENFIELD,

* PAGET Charles Johnson, INDIANAPOLIS,

SCHAUS John Mehnert, ZIONSVILLE,

Indiana, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1993. 09. 28.

Elsőbbsége: 1992. 09. 30. (07/954,105),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A jelen találmány tárgyát a hányás és a mozgásbetegségek kezelésére szolgáló eljárás, valamint az ehhez használható gyógyászati készítmények képezik.

Flaugh a 4,576,959 számú amerikai szabadalmi leírásban (megadva: 1986.) ismertet egy sor 6-helyettesített-4-dialkil-amino-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol-származékot, amelyeket mint központi szerotonin agonistákat (a szerotoninnal azonos módon ható szereket) ismertet. Leander a 4,745,126 számú amerikai szabadalmi leírásban (1988) módszert ad meg embereken a szorongás kezelésére, amelyhez 4-helyettesített-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol-6-karboxamid-származékokat használnak.

A 399,982 számú európai szabadalmi bejelentés bizonyos, heterociklusos csoporttal helyettesített amino-tetralin-származékokat ismertet. Leírják, hogy e vegyületek szerotonin agonisták, parciális (részleges) agonisták vagy antagonisták (a szerotoninnal ellentétesen ható szereket).

A tudománynak a fentiekben bemutatott fejlődése ellenére számos emlős, beleértve az embereket és állatokat is, továbbra is szenvedni kényszerül a hányástól és a mozgásbetegségektől. Ezért továbbra is szükség van olyan biztonságosabb, szelektivebb gyógyszerekre, amelyekkel e betegségeket kezelhetjük. Így a jelen találmány tárgyát egyrészt olyan eljárás képezi, amelynek során a hányást és a mozgásbetegségeket kezeljük. A jelen találmány tárgyát képezik továbbá olyan új gyógyászati készítmények, amelyeket a jelen bejelentésben igényelt eljárásban használhatunk, továbbá olyan új vegyületek, amelyeket egy ilyen

eljárásban alkalmazhatunk.

A jelen találmány tárgya eljárás emlősökön a hányás vagy a mozgásbetegségek kezelésére, amely abban áll, hogy egy ilyen kezelést igénylő emlősnek egy (1) általános képletű, ahol

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos alkenilcsoport, ciklopropil-metil-csoport, arilcsoporttal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-(CH_2)_nS$ (1-4 szénatomos alkil), $-C(O)R^4$ vagy $-(CH_2)_nC(O)NR^5R^6$ általános képletű csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropil-metil-csoport vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy aminocsoportot védő csoport;

n jelentése 1, 2, 3 vagy 4;

R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy fenilcsoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogyha R^5 és R^6 közül az egyiknek a jelentése cikloalkilcsoport, akkor a másiknak a jelentése hidrogénatom;

HET jelentése tetrazolilcsoport, helyettesített tetrazolilcsoport vagy egy aromás, 5- vagy 6-tagu hetero-

ciklusos gyűrűből leszármaztatható csoport, amely gyűrű 1-3, egymásközt azonos vagy egymástól eltérő heteroatomot, például kénatomot, oxigénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy a 6-tagu heterociklusos gyűrű csak szénatomo(ka)t és nitrogénatomo(ka)t tartalmazhat, továbbá azzal a megkötéssel, hogy az 5-tagu heterociklusos gyűrű nem tartalmazhat 1-nél több oxigénatomot vagy kénatomot, és egyidejűleg nem tartalmazhat oxigénatomot és kénatomot, vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának a hatás kifejtéséhez szükséges dózist adagoljuk.

Az (1) általános képletű vegyületeket eddig még nem használták a hányás vagy a mozgásbetegségek kezelésére. Ennek megfelelően a jelen találmány tárgyát képezik továbbá a hányás vagy a mozgásbetegségek kezelésére alkalmas, olyan gyógyászati készítmények, amelyek valamely (1) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák, egy vagy több, gyógyászatilag elfogadható vivőanyag, hígítószer vagy töltőanyag kíséretében.

Bizonyos (1) általános képletű vegyületek, mégpedig azok, amelyekben

HET jelentése tetrazolilcsoport vagy helyettesített tetrazolilcsoport, és

R^1 , R^2 és R^3 jelentése az (1) általános képletre megadott, újak. Ennek megfelelően a jelen találmány tárgyát képezik továbbá ezen új vegyületek, valamint eljárás ezek előállítására és felhasználására.

A jelen leírásban az "alkilcsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncu, a megadott számú szénatomot tartalmazó alkilcsoportokat jelent. Így az "1-4 szénatomos alkilcsoport" lehet például metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, izo-propilcsoport, n-butyl-csoport, szekunder-butyl-csoport, izo-butylcsoport vagy tercier-butyl-csoport. Egy "1-8 szénatomos alkilcsoport" lehet például valamely, az 1-4 szénatomos alkil-csoportok között felsorolt csoport, továbbá például n-pentil-csoport, 2-metil-butyl-csoport, 3-metil-butyl-csoport, n-hexil-csoport, 4-metil-pentil-csoport, n-heptil-csoport, 3-etil-pentil-csoport, 2-metil-hexil-csoport, 2,3-dimetil-pentil-csoport, n-oktil-csoport, 3-propil-pentil-csoport, 6-metil-heptil-csoport és más, hasonló.

A "3-4 szénatomos alkenilcsoport" kifejezés olefines telítetlen kötést tartalmazó alkilcsoportokat jelent, ilyenek például a $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ képletű allilcsoport, a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ képletű 3-butén-1-il-csoport, a $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$ képletű 1-metil-allil-csoport és más, hasonló.

Az "arilcsoport" kifejezés aromás, 6-10 szénatomos karbociklusos csoportokat jelent. Ilyen gyűrűs csoportok például a fenilcsoport, naftilcsoport és más, hasonló.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés alifás, a gyűrűben a megadott számú szénatomot tartalmazó karbociklusos csoportokat jelenti. Így például a "3-7 szénatomos cikloalkilcsoport" lehet cikloalkilcsoport, ciklobutylcsoport, ciklopentilcsoport, ciklohexilcsoport vagy cikloheptilcsoport.

Az "arilcsoporttal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoport" kifejezés olyan, 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelöl, amelyhez arilcsoport kapcsolódik. Ilyen csoportok például a benzilcsoport, fenil-etil-csoport, alfa-metil-benzil-csoport, 3-fenil-propil-csoport, alfa-naftil-metil-csoport, béta-naftil-metil-csoport, 4-fenil-butyl-csoport és más, hasonló. Hasonló módon, az "arilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsoport" kifejezés olyan, 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelöl, amelyhez egy aromás, karbociklusos csoport kapcsolódik.

Az 1-8 szénatomos alkilcsoportok, arilcsoportok, az arilcsoporttal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoportok és az arilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsoportok egy vagy két csoporttal helyettesítettek lehetnek. Az arilcsoportok és/vagy alkilcsoportok jellemző helyettesítői például az 1-3 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, hidroxilcsoport, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, nitrocsoport és más, hasonló. Ezenkívül az arilcsoportok, az arilcsoporttal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoportok és az arilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsoportok helyettesítőként 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy trifluor-metil-csoportot is viselhetnek.

Az előző bekezdésben az "1-3 szénatomos alkilcsoport" kifejezés jelentése metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport vagy izopropilcsoport lehet; az "1-3 szénatomos alkoxics csoport" kifejezés metoxics csoportot, etoxics csoportot, n-propoxi-csoportot vagy izopropoxics csoportot jelenthet; a "halogénatom" kifejezés

fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot jelent; és az "1-3 szénatomos alkil-tio-csoport" kifejezés metil-tio-csoportot, etil-tio-csoportot, n-propil-tio-csoportot vagy izopropil-tio-csoportot jelenthet.

Helyettesített 1-8 szénatomos alkilcsoport például a metoxi-metil-csoport, trifluor-metil-csoport, 6-klór-hexil-csoport, 2-bróm-propil-csoport, 2-etoxi-4-jód-butyl-csoport, 3-hidroxipentil-csoport, metil-tio-metil-csoport és más, hasonlóak.

Helyettesített arilcsoportok például a p-bróm-fenil-csoport, m-jód-fenil-csoport, p-tolil-csoport, o-hidroxifenil-csoport, béta-(4-hidrox)-naftil-csoport, p-(metil-tio)-fenil-csoport, m-trifluor-metil-fenil-csoport, 2-klór-4-metoxi-fenil-csoport, alfa-(5-klór)-naftil-csoport és más, hasonlóak.

Helyettesített arilcsoportot viselő, 1-4 szénatomos alkilcsoport például a p-klór-benzil-csoport, o-metoxibenzil-csoport, m-(metil-tio)-alfa-metil-benzil-csoport, 3-(4'-trifluor-metil-fenil)-propil-csoport, o-jód-benzil-csoport, p-metil-benzil-csoport és más, hasonlóak.

Az "aminocsoportot védő csoport" kifejezést a jelen leírásban ugyanabban az értelemben használjuk, ahogyan ezt a szintetikus szerves kémiában alkalmazzuk, és olyan csoportokra utal, amelyek megakadályozzák, hogy egy aminocsoport részt vegyen egy olyan reakcióban, amelyet a molekula valamely más funkciós csoportján hajtunk végre, viszont e csoportot könnyen le

lehet hasítani az aminocsoportról, amikor ez kívánatos. Ilyen csoportokat ismertet T. W. Greene a Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok a szerves szintézisben) című mű 7. fejezetében (John Wiley and Sons, New York, 1981) és J. W. Barton a Protective Groups in Organic Chemistry (Védőcsoportok a szerves kémiában) című mű 2. fejezetében (szerkesztette: J. F. W. McOmie, Plenum Press, New York, 1973), ezen irodalmi források teljes szövegére itt utalunk. Ilyen csoportok például a benzilcsoport és a helyettesített benzilcsoportok, mint például a 3,4-dimetoxi-benzil-csoport, o-nitro-benzil-csoport, továbbá a trifenil-metil-csoport; a -COOR általános képletű csoportok, ahol R jelentése például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, 2,2,2-triklór-etil-csoport, 1-metil-1-fenil-etil-csoport, izobutilcsoport, terciér-butil-csoport, terciér-amil-csoport, vinilcsoport, allylcsoport, fenilcsoport, benzilcsoport, p-nitro-benzil-csoport, o-nitro-benzil-csoport vagy 2,4-diklór-benzil-csoport;

acilcsoportok és helyettesített acilcsoportok, mint például a formilcsoport, acetilcsoport, klór-acetil-csoport, diklór-acetil-csoport, triklór-acetil-csoport, trifluor-acetil-csoport, benzoilcsoport és a p-metoxi-benzoil-csoport;

valamint egyéb csoportok, mint például a metán-szulfonil-csoport, p-toluol-szulfonil-csoport, p-bróm-benzol-szulfonil-csoport, p-nitro-fenil-etil-csoport és a p-toluol-szulfonil-amino-karbonil-csoport. Az aminocsoportot védő előnyös csoportok például a

-CH₂C₆H₅ képletű benzilcsoport, a C(O)R általános képletű acilcsoportok, és az SiR₃ általános képletű, ahol

R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogén-metilcsoport vagy a 2-es helyzetben halogénatommal helyettesített, 2-4 szénatomos alkoxicssoport, szililcsoportok.

Az "aromás, 5- vagy 6-tagu heterociklusos gyűrű" kifejezés olyan gyűrűt jelent, amely 1-3 heteroatomot, például nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz. Az 5-tagu heterociklusos gyűrűk szénatomokat és nitrogénatomokat, valamint legfeljebb egy oxigénatomot vagy egy kénatomot tartalmazhatnak, de oxigénatomot és kénatomot nem tartalmazhatnak egyidejűleg. Az oxigénatomot vagy kénatomot nem tartalmazó 5-tagu gyűrűk egyik nitrogénatomjához hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy fenilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsoport kapcsolódhat. A 6-tagu heterociklusos gyűrűk csak szénatomokat és nitrogénatomokat tartalmazhatnak. Az 5- vagy 6-tagu gyűrűk egy vagy két szénatomja egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, hidroxilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicssoporttal, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoporttal, aminocsoporttal, cianocsoporttal vagy fenilcsoporttal helyettesített lehet. A heterociklusos gyűrű szomszédos szénatomjait összekötheti egy -CH=CH-CH=CH- hid, amely a heterociklusos gyűrűvel egy kondenzált benzolgyűrűt képez.

Ezek az aromás, 5- vagy 6-tagu heterociklusos gyűrűk helyettesítettek vagy helyettesítetlenek lehetnek, ilyenek pél-

dául a furán, tiofén, tiazol, oxazol, izoxazol, izotiazol, oxadiazol, tiadiazol, piridin, piridazin, pirimidin, pirazin, pirrol, pirazol, imidazol és a triazol. A heterociklusos gyűrű bármely szénatomján keresztül kapcsolódhat a benzolgyűrűhöz, így például a furángyűrű kapcsolódhat a 2-es vagy 3-as szénatomon keresztül.

A "helyettesített tetrazolgyűrű" kifejezés olyan tetrazolgyűrűt jelöl, amely a 2-es helyzetű nitrogénatomon 1-3 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot visel.

A jelen leírásban a heterociklusos gyűrűkből leszármaztatható csoportokra alkalmazott kifejezések magukban foglalják valamennyi szerkezeti izomert, e csoportok az alábbiak:

- | | |
|-----------------------|--|
| tiazolilcsoportok: | (a), (b) és (c) képletű csoport; |
| izoxazolilcsoportok: | (d), (e) és (f) képletű csoport; |
| oxadiazolilcsoportok: | (g), (h), (i), (j) és (k) képletű csoport; |
| imidazolilcsoportok: | (l) és (m) képletű csoport; |
| piridilcsoportok: | (n), (o) és (p) képletű csoport; |
| pirazinilcsoport: | (q) képletű csoport; |
| pirrolilcsoportok: | (r) és (s) képletű csoport; |
| tetrazolilcsoportok: | (t) általános képletű csoport, ahol R jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport; |
| oxazolilcsoportok: | (u), (v) és (x) képletű csoport; |
| izotiazolilcsoportok: | (y), (z) és (aa) képletű csoport; |

triazolilcsoportok: (bb) és (cc) képletű csoport;
 tienilcsoportok: (dd) és (ee) képletű csoport;
 pirimidinilcsoportok: (ff), (gg) és (hh) képletű csoport;
 furilcsoportok: (ii) és (jj) képletű csoport;
 tiadiazolilcsoportok: (kk), (ll), (mm), (nn) és (oo) képletű
 csoport;
 pirazolilcsoportok: (pp) és (qq) képletű csoport; és
 piridazinilcsoportok: (rr) és (ss) képletű csoport.

Habár úgy véljük, hogy valamennyi itt leírt vegyület használható a hányásnak és a mozgásbetegségeknek a jelen leírásban ismertetett kezeléséhez, bizonyos ilyen vegyületeket előnyösen használhatunk. Így előnyösen

R^1 és R^2 jelentése egyaránt 1-4 szénatomos alkilcsoport, és
 különösen n-propil-csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom, és

HET jelentése (e) vagy (d) képletű izoxazolilcsoport, (v) vagy (x) képletű oxazolilcsoport, (pp) képletű pirazolilcsoport, (n), (o) vagy (p) képletű piridilcsoport, (b) képletű tiazolilcsoport, (ii) vagy (jj) képletű furilcsoport, tienilcsoport vagy (i) vagy (g) képletű oxadiazolilcsoport.

A jelen találmány további előnyös vonásaira a későbbiekben térünk ki.

A jelen találmány szerinti vegyületek és a jelen találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületek legalább egy királis centrumot tartalmaznak, így minden ilyen vegyületnek

legalább két sztereoizomerje lehet. Az (1) általános képletben a királis centrum a 4-es helyzetben van. Ha egy helyettesítő csoport is tartalmaz egy királis centrumot, akkor további sztereoizomerek léphetnek fel. Az (1) általános képletű vegyületek racém keverékei, valamint a lényegében tiszta sztereoizomerjei egyaránt beletartoznak a jelen találmány oltalmi körébe. A "lényegében tiszta" kifejezésen azt értjük, hogy a kívánt sztereoizomer legalább körülbelül 90 mól %-nyi mennyiségben, még előnyösebben legalább körülbelül 95 mól %-nyi mennyiségben, és legelőnyösebben legalább 98 mól %-nyi mennyiségben van jelen, az egyéb lehetséges sztereoizomerek kíséretében. Az (1) általános képletű vegyületek különösen előnyös sztereoizomerjei azok, amelyekben a 4-es helyzetben levő királis centrum konfigurációja R.

A jelen leírásban az "R" és "S" jelöléseket a szerves kémiában szokásosan alkalmazott módon használjuk a királis centrum konfigurációjának jellemzésére. Az "R" a "right" (jobb) szóra utal, és azt jelenti, hogyha a királis centrumot a legalacsonyabbrendű csoport vegyérték-kötése mentén e csoport felé nézve szemléljük, akkor a többi csoport rendüségének sorrendje a legmagasabbrendűtől a második legalacsonyabbrendű csoport felé haladva megfelel az óra járásának. Az "S" jelölés a "bal" szóra utal, és azt jelenti, hogy a királis centrumot a fentiek szerint szemlélve a csoportok rendüségének sorrendje ez esetben az óra járásával ellentétes. Az egyes csoportok rendüsége rendszámukon alapszik (a legnehezebb izotóp a legmagasabbrendű). Bizonyos csoportok rendüségének egy részleges listáját, valamint a

sztereokémiai viszonyok tárgyalását megtaláljuk Orchin és munkatársai "The Vocabulary of Organic Chemistry" (A szerves kémia tankönyve) című művének a 126. oldalon kezdődő fejezetében (John Wiley and Sons Inc.), e műre itt utalunk.

Amint ezt a fentiekben említettük, a találmány oltalmi körébe beletartoznak az (1) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói is. Miután az (1) általános képletű vegyületek aminok, ezek bázikus jellegűek, és ennek megfelelően reagálni képesek nagyszámu szervetlen és szerves savval, és így gyógyászatilag elfogadható sókat képeznek. Az e célra használható savak például a sósav, salétromsav, foszforsav, kénsav, bróm-hidrogénsav, jód-hidrogénsav, foszforossav és más, hasonlóak. Ilyen sókat származtathatunk le továbbá nem-toxikus szerves savakból, például alifás egyértékű és kétértékű karbonsavakból, aminosavakból, fenilcsoporttal helyettesített alkánsavakból, hidroxialkánsavakból, hidroxialkán-disavakból, aromás savakból, alifás és aromás szulfonsavakból. Így ilyen, gyógyászatilag elfogadható sók például a szulfát, piro-szulfát, hidrogén-szulfát, szulfit, hidrogén-szulfit, nitrát, foszfát, monohidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, acetát, propionát, kaprilát, akrilát, formiát, tartarát, izobutirát, kaprát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, szukcinát, szubarát, szebacát, fumarát, maleát, mandelát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, hippurát, benzoát, klór-benzoát, metilbenzoát, ftalát, tereftalát, benzol-szulfonát, toluol-szulfonát, klór-benzol-szulfonát, xilol-szulfonát, fenil-acetát, fenil-

-propionát, fenil-butirát, citrát, laktát, béta-hidroxi-buti-
rát, glikolát, malát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát
és a meзилát.

A jelen leírásban ismertetett, és a hányás és a mozgás-
betegségek kezelésére szolgáló eljárásban előnyösen használható

(1) általános képletű vegyületek azok, amelyekben

R^3 jelentése hidrogénatom,

R^1 és R^2 jelentése egyaránt vagy n-propil-csoport vagy metil-
csoport, és

HET jelentése 3-izoxazolil-csoport, 5-izoxazolil-csoport,
2-oxazolil-csoport, 5-oxazolil-csoport, 3-izotiazolil-
-csoport, 5-izotiazolil-csoport, 2-imidazolil-csoport
vagy 4-imidazolil-csoport.

E vegyületek körébe beletartoznak a 4-es helyzetű
aszimmetriacentrum szerinti sztereoizomerek, vagyis a 4-R és a
4-S enantiomerek racém keverékei, valamint a lényegében tiszta
sztereoizomerek, amelyekben a 4-es helyzetű aszimmetriacentrum
konfigurációja vagy R, vagy S. Különösen előnyösek a 4S-szte-
reokémiájú vegyületek.

Amint ezt az A-reakcióvázlat szemlélteti, a jelen ta-
lálmány szerinti eljárásban használt vegyületeket, továbbá a
jelen találmány szerinti vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy
egy (2) általános képletű 4-amino-6-metallo-tetrahidro-benz/cd/-
indol-származékot egy (4) általános képletű heterociklusos ve-
gyülettel reagáltatunk. A (2) általános képletben

M jelentése metallo csoport (fématomot tartalmazó csoport), például litiumatom, magnéziumatom, cinkatom, ónatom, higanyatom, boronsavcsoport vagy más, hasonló, és

Z jelentése aminocsoportot védő csoport.

Abban az esetben, ha a metallo csoport többértékű, akkor ez általában más csoportokhoz kapcsolódik, így például a magnéziumatom halogénatomhoz (Grignard-reagens), míg például az ónatom alkilcsoportokhoz (trialkil-ón) kapcsolódik.

A (4) általános képletű heterociklus egy L lehasadó csoportot, például klóratomot, brómatomot vagy trifluor-metán-szulfoniloxi-csoportot visel, amely a metallo-indol-származékkal helyettesítési reakcióba lép. A heterociklus a fentiek értelmében helyettesített is lehet.

Egy másik módszer szerint eljárhatunk úgy is, hogy egy 6-metallo-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol-származékot hasonló módon egy (4) általános képletű heterociklussal reagáltatunk, így az (5) általános képletű 6-heteroaril-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol-származékhoz jutunk, ezt ezután oxidálhatjuk, és a Z védőcsoportot más csoportra cserélhetjük vagy eltávolíthatjuk, és így állítjuk elő az (1) általános képletű vegyületeket.

A (2) általános képletű metallo-indol vagy a (3) általános képletű metallo-indolin és a (4) általános képletű heterociklus reakcióját egy palládium vagy nikkel katalizátor, például a $\text{Pd}/\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3/4$ képletű tetrakisz(trifenil-foszfin)-

-palládium, a PdCl_2 képletű palládium(II)-diklorid, a $\text{Pd}/\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3/2\text{Cl}_2$ képletű bisz(trifenil-foszfin)-palládium-diklorid, a $\text{Ni}(\text{acac})_2$ képletű nikkel-bisz(acetil-acetonát), a $\text{NiCl}_2/\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3/2$ képletű bisz(trifenil-foszfin)-nikkel-diklorid vagy más, hasonlók jelenlétében hajtjuk végre, a fenti képletekben "acac" acetil-acetonát-csoportot, míg " C_6H_5 " fenilcsoportot jelent. A (2) vagy (3) általános képletű szerves fémvegyületet az ilyen vegyületek előállításához szokásosan alkalmazott módszerekkel állítjuk elő, például a litiumtartalmu vagy magnéziumtartalmu reagenseket úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő 6-klór-, 6-bróm- vagy 6-jód-tetrahidro- vagy hexahidro-benzindol-származékokat valamely oldószerben, például dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban egy szerves litium-reagenssel vagy fém magnéziummal reagáltatjuk. Használhatunk továbbá más, fémtartalmu szerves származékokat, például cink-származékokat, ón-származékokat, higany-származékokat vagy boronsav-származékokat, amelyek a $-\text{BO}_2\text{H}_2$ képletű csoportot tartalmazzák. A cink-, ón- és higany-reagenseket úgy állíthatjuk elő, hogy a litiált benzindol-származékot a cink, ón vagy higany valamely vegyületével, például cink-kloriddal, egy klór-trialkil-sztannánnal vagy higany(II)-kloriddal reagáltatjuk. A boronsav-származékokat úgy készíthetjük el, hogy egy litium-reagenst trimetil-boráttal reagáltatunk, majd a kapott boronát-észtert elhidrolizáljuk. A hexahidro-benzindol-származékokat közvetlenül higany(II)-acetáttal reagáltatva a merkurált (higanyatomot tartalmazó) származékhoz jutunk.

A benzindol gyűrűrendszer 1-es helyzetű nitrogénatomját előnyösen megvédjük, mégpedig például trifenil-metil-csoporttal (tritolcsoporttal), benzilcsoporttal, vagy pedig - csak a tetra-hidro-benzindol gyűrűrendszer esetében - használhatunk triizopropil-szilil-csoportot is. E csoportokat a (2) és (3) általános képletekben Z betűvel jelöljük. A kapcsolási reakció után a védőcsoportot lehasíthatjuk, és így az 1-es helyzetben hidrogénatomot viselő benzindol-származékhoz jutunk.

Az (1) általános képletű vegyületek előállításának egy másik módszere abban áll, hogy egy heterociklusos vegyületből előállított, fémtartalmu szerves vegyületet egy 6-bróm- vagy 6-jód-4-amino-benzindollal reagáltatunk. A reakciót valamely katalizátor jelenlétében, például az A-reakcióvázlat fenti ismertetése során megadott katalizátor jelenlétében végezzük. A heterociklusos vegyületből leszarmaztatható, fémtartalmu szerves vegyületben jelenlevő fémes csoport lehet például litiumatom, magnéziumatom (Grignard-reagens), cinkatom, ónatom, higanyatom vagy boronsavcsoport ($-BO_2H_2$). Az ilyen, fémtartalmu szerves vegyületeket a szokásos, önmagában ismert módszerekkel, például a benzindolok esetére a fentiekben leírt módszerekkel állíthatjuk elő. Egy másik módszer szerint a litiált heterociklusokat úgy is elkészíthetjük, hogy a heterociklust egy erős bázissal, például egy alkil-litiummal vagy egy litium-dialkil-amiddal reagáltatjuk.

Ha nem jelezzük másképp, akkor az alábbiakban ismertetett előállítási eljárásokban

- R_a és R_a' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, hidroxilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicssoport, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, aminocsoport, cianocsoport vagy fenilcsoport,
- R_b jelentése hidrogénatom, 1-3 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport vagy fenilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsoport,
- R_c jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport, és
- R_d jelentése hidroxilcsoport, 1-3 szénatomos alkoxicssoport, fenilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkoxicssoport, halogénatom, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, fenil-tio-csoport, fenilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkil-tio-csoport, aminocsoport, 1-3 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoport, 1-3 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, fenoxi-karbonil-csoport, fenilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport és más, hasonlóak lehetnek.

A 6-os helyzetben egy 5-tagu heterociklusos csoporttal helyettesített (1) általános képletű vegyületeket egy másik módszer szerint úgy is előállíthatjuk, hogy valamely (8) általános képletű, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti, és

B jelentése aminocsoportot védő csoport vagy hidrogén-atom,

cikloaddíciós reakcióba viszünk egy $^+T=U-V^-$ általános képletű 1,3-dipólussal, ahol

T, U és V lehetséges jelentéseit az alábbi táblázatban foglaljuk

össze:

	T	U	V

a)	CR_a	N	CHR_a
b)	CR_a	N	NR_b
c)	CR_a	N	O
d)	N	N	O
e)	CR_a	CR_a'	NR_b
f)	CR_a	CR_a'	O
g)	N	CR_a'	CHR_a
h)	N	CR_a'	NR_b
i)	N	CR_a'	NR_b

A fenti táblázatban

R_a és R_a' jelentése hidroxilcsoporttól vagy aminocsoporttól eltérő,

N jelentése nitrogénatom, és

O jelentése oxigénatom.

A cikloaddíció során (10) általános képletű vegyületekhez jutunk, ahol

R^1 és R^2 jelentése a fenti, és

B jelentése aminocsoportot védő csoport vagy hidrogén-atom.

A (8) és (10) általános képletű vegyületek 1-es helyzetű nitrogénatomját a szokásos, önmagában ismert védőcsoportokkal megvédhetjük, előnyös védőcsoportok például a dietil-karbamoil-csoport, triizopropil-szilil-csoport és a benzol-szulfonil-csoport.

Másrészt eljárhatunk úgy is, hogy a (8) általános képletű 6-alkin-indolt egy $T=U-V$ általános képletű dipólussal reagáltatjuk, ahol

T, U és V lehetséges jelentései az alábbi táblázatban adjuk meg:

	T	U	V

j)	CHR_a	N	N
k)	NR_b	N	N

A fenti táblázatban

R_a jelentése hidroxilcsoporttól és aminocsoporttól eltérő, és

N jelentése nitrogénatom.

E reakcióban (12) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol

R^1 , R^2 , R_a és B jelentése a fenti.

A jelen találmány szerinti bizonyos vegyületeket előállithatunk a B-, C-, D-, E-, F-, G-, H-, I-, J-, K-, L-, M-, N-, O-, P-, Q- és S-reakcióvázlatokkal szemléltetett módon is. Az

S-reakcióvázlat különösen a jelen találmány szerinti új tetrazolil-származékok és helyettesített tetrazolil-származékok előállítására szolgáló eljárást ismerteti. A reakcióvázlatokban szereplő általános képletekben "Ar" a benz/cd/indol gyűrűrendszert jelképezi, amely vagy 1,3,4,5-tetrahidro- vagy 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-származék lehet, a 6-os helyzetben a megadott helyettesítővel. "Me" metilcsoportot, "Et" etilcsoportot, "NBS" N-bróm-szukcinimidet jelent, R_a , R_b , R_c és R_d jelentése a fenti. "MsCl"

metán-szulfonil-kloridot jelent, "/" "\ " hőközlést jelképez, "ø" és "Ph" egyaránt fenilcsoportot jelent, "DMF" dimetil-formamid, "TMS" trimetil-szilil-csoport, [O] oxidálószer, a Lawesson-reagens p-metoxi-fenil-tiono-foszfin-szulfid-dimer. "Ac" acetyl-csoport, "NCS" N-klór-szukcinimid, "DCC" d-ciklohexil-karbodiimid, "DMS" dimetil-szulfid, "Im" 1-imidazolil-csoport, és [H] redukálószer. Amint ezt a fentiekben említettük, a benz/cd/indol 1-es helyzetű nitrogénatomját általában valamely, az aminocsoportot védő csoporttal védjük. Abban az esetben, ha

Ar jelentése tetrahidro-benz/cd/indolil-csoport, akkor az 1-es helyzethez kapcsolódó védőcsoport előnyösen triizopropil-szilil-csoport.

Abban az esetben, ha

Ar jelentése hexahidro-benz/cd/indolil-csoport, akkor az 1-es helyzetű védőcsoport előnyösen trifenil-metil-csoport. A fent említett reakcióvázlatokban szereplő általános képletekben

Ar jelentése előnyösen hexahidro-benz/cd/indolil-csoport, és a kapott 6-heteroaryl-hexahidro-benz/cd/indol végül a meg-

felelő tetrahydro-benz/cd/indollá mint végtermékké oxidáljuk.

Az A-reakcióvázlattal szemléltetett eljárás kiindulási anyagának előállítását a T-reakcióvázlattal szemléltetjük.

A T-reakcióvázlatban szereplő (16) általános képletű epoxidok ismertek vagy ismert vegyületekből kiindulva, a szokásos, önmagában ismert reagensek és módszerek alkalmazásával előállíthatók. Így például Flaugh és munkatársai, J. Med. Chem., 31, 1746. (1988); Nichols és munkatársai, Org. Prep. and Proc., Int., 9, 277. (1977); és Leanna és munkatársai, Tetr. Lett., 30, (No. 30), 3935. (1989) leírják a (16) általános képletű vegyületek különféle formái előállításának módszereit. A szerves kémiában járatos szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a (16) általános képletű vegyületeknek négy sztereoizomerje lehetséges, ezek a (16a), (16b), (16c) és (16d) általános képletű vegyületek. A jelen leírásban a (16a) és (16b) általános képletű vegyületeket együttesen exo-izomereknek; míg hasonló módon a (16c) és (16d) általános képletű vegyületeket endo-izomereknek nevezzük. Leanna és munkatársai fent idézett közleményükben a (16) általános képletű epoxidok előállítására olyan eljárásokat írnak le, amelyekkel az igények szerint vagy főleg exo-izomereket vagy főleg endo-izomereket lehet előállítani. Az előnyös kiindulási vegyület az a (16) általános képletű vegyület, ahol

Z jelentése benzoilcsoport, és

X jelentése hidrogénatom;

legelőnyösebb kiindulási vegyület a lényegében exo-izomerekből álló keverék.

A (18) általános képletű amino-alkoholokat úgy állítjuk

elő, hogy valamely (16) általános képletű epoxidot egy $R^{10}NH_2$ általános képletű aminnal reagáltatunk. Az ilyen aminok könnyen hozzáférhetőek. Az epoxidgyűrű felnyílása lényegében regiospecifikus módon játszódik le, és ennek során az aminocsoport a gyűrűrendszer 5-ös helyzetébe, a hidroxilcsoport pedig a 4-es helyzetbe kerül. A reakció sztereospecifikus is, abban az értelemben, hogy a (16a), (16b), (16c) és (16d) általános képletű sztereoizomerekből a (18a), (18b), (18c) és (18d) általános képletű sztereoizomerek keletkeznek.

A (18) általános képletű amino-alkoholok és ezáltal a T-reakcióvázlaton szereplő valamennyi további köztitermék és termék sztereoszelektív szintézisét úgy valósíthatjuk meg, hogy az $R^{10}NH_2$ általános képletű, ahol R^{10} legalább egy királis centrumot tartalmaz, aminnak lényegében tiszta enantiomerjét használjuk. Az így kapott amino-alkohol diasztereomerjeit ezután számos önmagában ismert módszerrel, például kromatográfia vagy kristályosítás útján választhatjuk szét. Az átkristályosításhoz használható, alkalmas oldószerek például a dietil-éter, n-butanol és a hexán és etil-acetát keverékei. A sztereospecifikus szintézis egy másik módszerét a T-reakcióvázlaton mutatjuk be, ez abban áll, hogy egy (18) általános képletű vegyület valamennyi diasztereomerjét átalakítjuk a (20) általános képletű vegyület megfelelő diasztereomerjeivé, majd a (20) általános képletű vegyület említett diasztereomerjeit választjuk szét; az alábbiakban ezt a módszert tárgyaljuk. Ha a szintézist nem kívánjuk sztereoszelektív módon végezni, akkor nem szükséges a (18) általános képletű amino-alko-

holok sztereoizomerjeit szétválasztani, és az sem szükséges, hogy az $R^{10}NH_2$ általános képletű amin optikailag aktív legyen.

Az igen előnyös (18) általános képletű vegyületnek, az 1-benzoil-4-hidroxi-5-(1-fenil-etil)-amino-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolnak különösen hatékony, sztereoszelektív előállításában áll, hogy egy (16) általános képletű epoxidnak lényegében csak az exo-izomerekből álló keverékét, vagy pedig ugyanezen vegyületnek lényegében csak az endo-izomerekből álló keverékét, az 1-fenil-etil-amin lényegében tiszta egyik enantiomerjével reagáltatjuk n-butanolban mint oldószerben, majd az amino-alkohol két izomerje közül az egyiket szelektív módon kikristályosítjuk. a reakció hőmérséklete körülbelül $50^{\circ}C$ és körülbelül $150^{\circ}C$ között, és előnyösen körülbelül $80^{\circ}C$ és körülbelül $100^{\circ}C$ között lehet.

A reakció lejátszódása után - amit például vékonyréteg-kromatográfiás vagy folyadék-kromatográfiás módszerrel határozzunk meg - a kívánt amino-alkoholt körülbelül $-20^{\circ}C$ és körülbelül $40^{\circ}C$ közötti hőmérsékleten kristályosítjuk; a kristályosítás előnyös hőmérséklete körülbelül $0^{\circ}C$ és körülbelül $15^{\circ}C$ közé esik. Így az eljárásnak az az előnyös vonása, hogy a reakciót és a sztereoizomerek szétválasztását egyetlen lépésben, hatékonyan valósítjuk meg. Az epoxid izomerjeinek (exo vagy endo), valamint az 1-fenil-etil-amin enantiomerjének (R vagy S) alkalmas kiválasztása révén megszabhatjuk, hogy a (18) általános képletű vegyület sztereoizomerjei közül melyik váljon ki a reakcióelegyből.

Számos olyan módszer ismeretes, amelyek révén amino-

-alkoholokból, például (18) általános képletű vegyületekből aziridineket, például (20) általános képletű vegyületeket lehet előállítani. Két példa e módszerekre: az egyikben azodikarbonsav-dietil-észtert és trifenil-foszfint használunk (O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1), a másikban brómot és trifenil-foszfint alkalmazunk (J. P. Freemer és P. J. Mondron, *Synthesis*, 1974, 894).

A fenti módszerek helyett különösen jól használhatjuk azt a változatot, amelynek során egy (18) általános képletű vegyületet egy semleges oldószerben először egy tercier aminnal kezelünk, majd utána az elegyhez metán-szulfonil-kloridot adunk. E reakcióban a (18a), (18b), (18c) és (18d) általános képletű sztereoizomerekből a (20) általános képletű aziridin (20a), (20b), (20c) és (20d) általános képletű sztereoizomerjei keletkeznek, és ennek során a Z, R¹⁰ vagy X csoportban adott esetben jelenlevő királis centrumok konfigurációja változatlan marad.

Az e célra használható, alkalmas tercier aminok az (R¹¹)₃N általános képletű vegyületek, ahol R¹¹ jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Alkalmas oldószer a klórozott szénhidrogének, mint például a diklór-metán, kloroform, szén-tetraklorid és a diklór-etán; az aromás szénhidrogének, mint például a benzol, toluol és a xilol izomerjei; valamint az éterszerű oldószer, mint például a tetrahidrofurán, dietil-éter és a metil-tercier-butyl-éter. A reakciót körülbelül -35°C és körülbelül 45°C közötti hőmérsékleten végezhetjük. Az eljárás egyik előnyös kivitelezési változata

szerint az amino-alkoholt először diklór-metánban, körülbelül -20°C és körülbelül 0°C közötti hőmérsékleten trietil-aminnal kezeljük, majd a reakcióelegyet a reakció teljessévétele érdekében körülbelül 15°C és körülbelül 35°C közötti hőmérsékletre melegítjük. Kivánt esetben a terméket, a (20) általános képletű aziridint vizes feldolgozás után egy alkalmas oldószerből, például acetonitrilből vagy izopropanolból kikristályosíthatjuk. Abban az esetben, ha a Z csoport tartalmaz legalább egy királis centrumot, amely lényegében egyetlen konfigurációban van jelen, továbbá, ha a (20) általános képletű aziridint sztereoizomerek keveréke formájában állítjuk elő, akkor az említett sztereoizomereket például kromatografálás vagy kristályosítás útján szétválaszthatjuk, és ezáltal megvalósíthatjuk a (20) általános képletű aziridin és az utána következő köztitermékek és termékek sztereospecifikus szintézisét.

Az aziridin gyűrűjét felnyithatjuk, és így (22) általános képletű szekunder aminhoz mint köztitermékhez juthatunk. Számos olyan módszer ismeretes, amelyekkel az aziridinek gyűrűjét fel lehet nyitni. Döntő jelentőségű azonban, hogy az aziridin gyűrűjének kinyitásához, és ezáltal a (2) általános képletű szekunder amin előállításához használt módszer lényegében regiospecifikusan játszódjék le; az aziridin gyűrűjét ugyan kell felnyitnunk, hogy lényegében a 4-amino-vegyület keletkezzen, és ne az 5-amino-származék. Egy ilyen módszer a katalitikus hidrogenolízis, amint ezt Y. Sugi és S. Mitsui /Bull. Chem. Soc. Jap., 43, 1489 - 1496. (1970) leírja. Az e célra használható, alkalmas katalizátorok a szokásos, hidrogénező és

hidrogenolizáló katalizátorok, például a nemesfém katalizátorok; előnyös katalizátor a palládium. Alkalmas oldószerek például a szén-hidrogének, mint például a hexán és heptán izomerjei; az aromás szénhidrogének, mint például a benzol, toluol, a xilol izomerjei, etil-benzol és a tercier-butyl-benzol; az alkoholok, mint például a metanol, etanol és az izopropanol; továbbá oldószerek keverékei, mint például az ecetsav és valamely említett alkohol keverékei. A (22) általános képletű, ahol

Z jelentése benzoilcsoport,

X jelentése hidrogénatom, és

R¹⁰ jelentése 1-fenil-etil-csoport,

vegyület előállításához előnyösen használható oldószer a tetrahidrofurán és foszforsav vagy ecetsav keveréke. A hidrogén forrása lehet atmoszférikus nyomású elemi hidrogén, amelyet körülbelül 1 atmoszféra vagy ennél nagyobb nyomáson vezetünk a reakcióelegybe, továbbá a hidrogén forrása lehet valamely olyan vegyület, amely a katalitikus transzfer (átvitel) hidrogenolizis reakciókban hidrogén donorként szolgálhat, ilyenek például a hangyasav, a hidrazin vagy a ciklohexén. Előnyös hidrogén forrás a gázalaku hidrogén, amelyet körülbelül $1 \cdot 10^5$ Pa és körülbelül 10^6 Pa közötti nyomáson alkalmazunk. A reakció hőmérséklete körülbelül -20°C és körülbelül 80°C között lehet; azon aziridin hidrogenoliziséhez, ahol

Z jelentése benzoilcsoport,

X jelentése hidrogénatom, és

R¹⁰ jelentése 1-fenil-etil-csoport,

előnyösen körülbelül -20°C és körülbelül 0°C közötti hőmérsékletet alkalmazunk.

A (20) általános képletű vegyületeknek a (22) általános képletű vegyületekké való átalakítása anélkül megy végbe, hogy közben a (22) általános képletű vegyületek 2a- vagy 4-helyzetű királis centrumának vagy bármely helyettesítőben adott esetben jelenlevő királis centrumnak a sztereokémiai konfigurációja megváltozna.

Kivánt esetben a (22) általános képletű vegyületeket a szokásos, önmagában ismert módszerekkel, például kristályosítás útján elkülöníthetjük. A (22) általános képletű szekunder aminokat számos, a szerves kémiában ismert módszerrel átalakíthatjuk a (24) általános képletű primer aminokká, vagy pedig magukat a szekunder aminokat is elkülöníthetjük.

Az előnyös módszer abban áll, hogy a (22) általános képletű szekunder aminokat ezen amin elkülönítése nélkül átalakítjuk a (24) általános képletű primer aminokká, ezt egyszerűen úgy végezhetjük el, hogy megszakítás nélkül folytatjuk a hidrogenolízist, amelynek során a (22) általános képletű vegyületeket előállítottuk. Ezért az ezen átalakításhoz előnyösen használható oldószer és katalizátor ugyanaz lehet, mint amelyet a (22) általános képletű szekunder aminok előállításához használtunk. Kívánatos lehet, hogy a (22) általános képletű aminok hidrogenolízisét más hőmérsékleten és más nyomáson végezzük el, mint a (20) általános képletű aziridin hidrogenolízisét. Az előnyös (22) általános képletű, ahol

Z jelentése benzoilcsoport,

X jelentése hidrogénatom, és

R¹⁰ jelentése 1-fenil-etil-csoport,

vegyület hidrogenolízisét előnyösen körülbelül 50°C és körülbelül 60°C közötti hőmérsékleten, és körülbelül $1 \cdot 10^5$ Pa és körülbelül $2 \cdot 10^6$ közötti nyomáson végezzük el. Ilyen körülmények között a (22) általános képletű vegyületeknek a (24)

általános képletű vegyületekké való hidrogenolitikus átalakítása anélkül zajlik le, hogy a 4-es helyzetű királis centrum sztereokémiai konfigurációja megváltozna.

A (24) általános képletű vegyületeket a szokásos, önmagában ismert módszerekkel, például kristályosítás útján különíthetjük el. Kivánt esetben a (24) általános képletű vegyületeket például átkristályosítás útján tovább tisztíthatjuk.

Természetesen, amint ez a szakemberek előtt nyilvánvaló, a találmány szerinti eljárás bizonyos kivitelezési változatai esetében kívánatos vagy szükséges lehet, hogy a T-reakcióvázlaton bemutatott reakcióutat módosítsuk. Így például egy olyan vegyületet, ahol

X jelentése halogénatom,

nem tanácsos a T-reakcióvázlaton bemutatott katalitikus hidrogenolízisnek alávetni, miután a halogénatom nem kívánt cseréje versenyezhet a szén-nitrogén kötés kívánt hidrogenolízisével. E probléma egyik lehetséges megoldása abban áll, hogy a halogénezést a hidrogenolízis utánra halasztjuk. Egy további lehet-

séges megoldás szerint enyhébb redukciós körülményeket alkalmazunk, amelyek között a halogénatom a helyén marad. Egy harmadik lehetséges megoldás, amelyet abban az esetben alkalmazunk, ha a halogénatom lehasadó csoportként szolgál: a halogénatom kivánt cseréjét még a hidrogenolízis előtt elvégezzük.

A (24) általános képletű vegyületekből önmagában ismert reagensek és módszerek alkalmazásával (1) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, attól függetlenül, hogy a (24) általános képletű vegyületek sztereoizomerek keverékei vagy lényegében tiszta enantiomerek formájában állnak rendelkezésünkre. A jelen találmány szerinti vegyületek előállításához használható, előnyös köztitermékek a 6-bróm-származékok. Z jelentése előnyösen aminocsoportot védő csoport, például benzoilcsoport. A bróm-atomot a 6-os helyzetbe előnyösen nátrium-acetáttal pufferolt ecetsavban, elemi brómmal végzett reakció útján visszük be. Kivánt esetben a 4-es helyzetű aminocsoportra védőcsoportokat vihetünk be, például a Greene és Barton fent említett műveiben leírt módszerekkel. Kivánt esetben a 4-es helyzetű aminocsoportra alkilcsoportokat is kapcsolhatunk, e célra a megfelelő halogénidet a szokásos, önmagában ismert módszerekkel ammonolízisnek vetjük alá, amint ezt Morrison és Boyd az "Organic Chemistry" (Szerves kémia) című mű 22. fejezetében leírta (3. kiadás, Allyn and Bacon, Boston, 1973). Így olyan (26) általános képletű vegyületeket kapunk, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti.

Kivánt esetben az 1-es helyzetről a benzoilcsoportot önmagában ismert módszerekkel lehasíthatjuk, és adott esetben helyettesít-

hetjük más, aminocsoportot védő csoportokkal. A Z helyén szereplő benzoilcsoportot előnyösen a (28) általános képletű vegyületekben trifenil-metil-csoporttal helyettesítjük, mielőtt elvégeznénk a metallálást, és így a (2) általános képletű vegyületekhez jutnánk. Kivánt esetben az aminocsoportot védő csoportokat és az alkilcsoportokat akár a brómozás előtt, akár a brómozás után bevizetjük a molekulába.

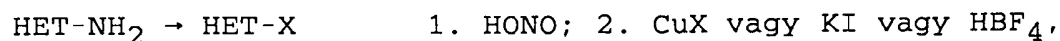
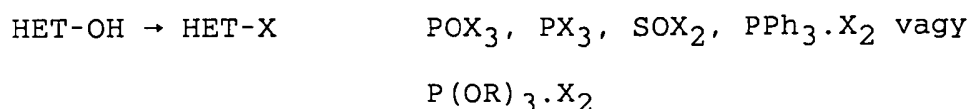
Az (1) általános képletű vegyületek előállításához kiindulási anyagként használt 4-amino-6-bróm-tetrahidro-benz/cd/-indol-származékokat egyszerűen előállíthatjuk egyéb módszerekkel is, például azzal a módszerrel, amelyet Flaugh a 4,576,959 számú amerikai szabadalmi leírás 2. reakcióvázlatán ismertet, e leírás teljes szövegére itt utalunk.

A (26) általános képletű vegyületeket oxidálószerekkel, például mangán-dioxiddal a (28) általános képletű tetrahidro-benz/cd/indol-származékokká oxidálhatjuk. Ezután az X helyén halogénatomot tartalmazó (28) általános képletű vegyületeket a fentiekben tárgyalt módon metallálhatjuk, és így jutunk a (2) általános képletű vegyületekhez.

A T-reakcióvázlaton bemutatott, 4,5-epoxidot alkalmazó eljárás kényelmes utat biztosít az (1) általános képletű vegyületek optikailag aktív izomerjeinek előállítására. Az ilyen izomereket úgy is elkülöníthetjük, hogy a racém keverékeket rezolváljuk. A rezolválást valamely rezolválószer jelenlétében, kromatografálás útján vagy ismételt kristályosítással végezhetjük el. Különösen jól használható rezolválószer a d- és l-borkősav, a d- és l-ditoluil-borkősav és más, hasonló.

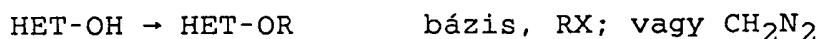
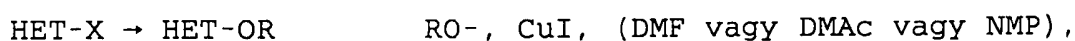
A B-T-reakcióvázlatokkal szemléltetett eljárásokban olyan vegyületeket állítunk elő, amelyekben a heteroaromás gyűrű helyettesített vagy helyettesítetlen lehet. Az alábbiakban megadjuk azokat az általános reakciókat, amelyek révén a heteroaromás gyűrű helyettesítőit beépíthetjük, átalakíthatjuk és/vagy lehasíthatjuk. Az ilyen átalakítások további módszereit ismereti az alábbi mű: Richard C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations" (A szerves kémiai átalakítások összefoglalása), VCH Publishers, Inc., New York (1989), e műre itt utalunk. Az alábbiakban a "HET" a tetrahidro-benz/cd/indol gyűrűrendszer 6-os helyzetű szénatomjához kapcsolódó heteroaromás csoportot jelenti. További rövidítések: DMF: dimetil-formamid, DMAc: dimetil-acetamid, NMP: N-metil-pirrolidon.

1. Halogénatom (X):



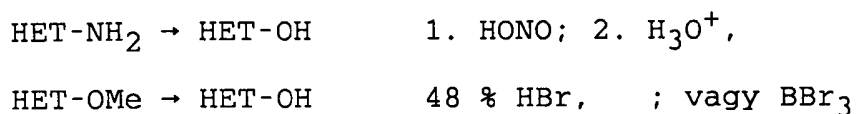
2. O(1-3 szénatomos alkilcsoport),

vagyis OR általános képletű csoport:

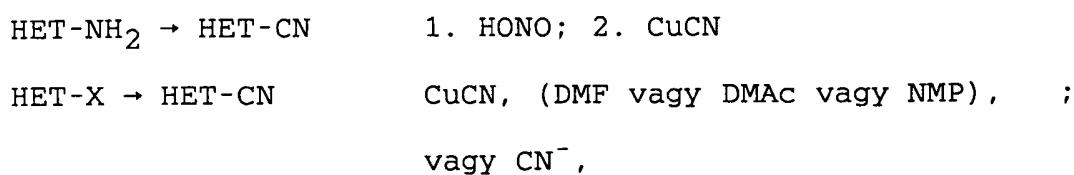


- 33 -

3. Hidroxilcsoport:

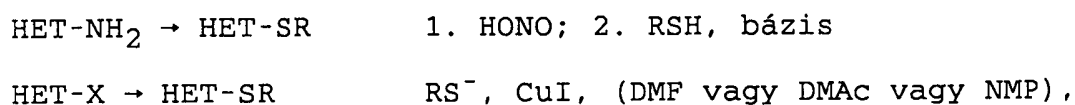


4. Cianocsoport:



5. S(1-3 szénatomos alkilcsoport),

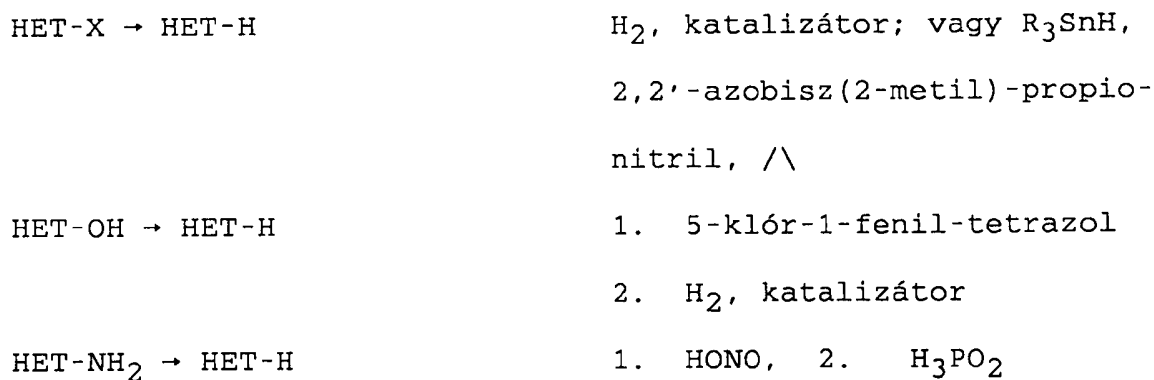
vagyis SR általános képletű csoport:

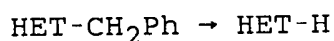


6. Aminocsoport:

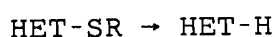


7. Hidrogénatom:





H₂, katalizátor (például Pd)
(ez arra az esetre vonatkozik,
ha a benzilcsoport a hetero-
ciklusos gyűrű nitrogénatomjá-
hoz kapcsolódik.)



Raney Ni.

Bizonyos (1) általános képletű vegyületek, és különösen a 6-izoxazolil-indol-származékok és 6-pirazolil-indol-származékok előállításához előnyösen használható köztitermékek a 6-acil-tetrahidro-benz/cd/indol-származékok. A 6-os helyzetben acilcsoporttal helyettesített indol-származékokat az U-reakcióvázlattal szemléltetett módon, a (30) általános képletű, ahol R¹, R² és Z jelentése a fenti, 6-jód-indol-származékokból kiindulva, többféle uton is előállíthatjuk.

Az egyik előnyös módszer abban áll, hogy az U-reakcióvázlaton bemutatott módon egy (32) általános képletű nitrilt a szokásos, önmagában ismert körülmények között egy fématomot tartalmazó reagenssel, például egy Grignard-reagenssel reagáltatjuk, és így a (34) általános képletű 6-acil-származékhoz jutunk. E reakcióban Z jelentése előnyösen triizopropil-szilil-csoport. Egy másik módszer szerint eljárhatunk úgy is, hogy elkészítünk egy (36) általános képletű 6-alkin-származékot mint köztiterméket, majd ezt elhidrolizálva jutunk a (38) általános képletű acil-származékhoz. E módszerrel olyan vegyületet készítünk, amelyben a karbonilcsoporttal egy metilén-csoport szomszédos helyzetben

van. E módszerben Z jelentése lehet valamely, aminocsoportot védő csoport, például benzoilcsoport, de előnyösen az 1-es helyzetű nitrogénatomot nem-védett formában alkalmazzuk, vagyis Z jelentése hidrogénatom. A (30) általános képletű vegyületeket a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ képletű (ahol Ph jelentése fenilcsoport) tetrakis(trimetil-fenil-foszfin)-palládium jelenlétében reagáltathatjuk az $\text{R}^{12}\text{-C}\equiv\text{C-Sn}(\text{CH}_3)_3$ általános képletű, ahol R^{12} jelentése 1-7 szénatomos alkilcsoport, helyettesített, 1-7 szénatomos alkilcsoport, arilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsoport, helyettesített arilcsoporttal helyettesített, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, ón-alkin-származékkal. E reakciót általában valamely oldószerben, például toluolban, magas hőmérsékleten, például körülbelül 100°C hőmérsékleten hajtjuk végre. Az ón-alkin-származékot általában főlegesen alkalmazzuk, a (30) általános képletű vegyületre számított, körülbelül 0,25 egyenértéknyi mennyiségű palládium-vegyület jelenlétében. Ezután a (36) általános képletű 6-alkin-származékot vízben higany(II)-szulfáttal reagáltatjuk, így a (38) általános képletű ketonhoz jutunk. Kivánt esetben használhatjuk a megfelelő 1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol-származékot is, az U-reakcióvázlaton bemutatotthoz hasonló reakció-sorban, és végül oxidáció útján juthatunk a (38) általános képletű vegyülethez. Ebben az esetben az 1-es helyzetű nitrogénatom előnyös védőcsoportja, vagyis Z jelentése benzoilcsoport vagy tritilcsoport.

Egy további, a V-reakcióvázlattal szemléltetett módszerben bizonyos 6-acil-származékok közvetlen előállításához a (30) általános képletű 6-jód-származékokat használhatjuk. Ezt úgy végezzük, hogy a 6-jód-származékot a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ képletű (ahol Ph jelentése fenilcsoport) palládium katalizátor jelenlétében egy trialkil-ón-alkil-kompleksszel és szén-monoxiddal reagáltatjuk, amint ezt az irodalom az aril-halogenidekre leírja /A. Schoenberg és R. F. Heck, J. Org. Chem., 39, 3327. (1974); és A. Schoenberg, I. Bartoletti és R. F. Heck, J. Org. Chem., 39, 3318. (1974)/.

Habár e módszerben Z védőcsoportként használhatunk például dietil-karbamoil-csoportot, eljárhatunk úgy is, hogy a Z helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületeket használjuk, vagy pedig a védőcsoportot végül lehasítva juthatunk az olyan (40) általános képletű vegyületekhez, ahol

R^1 , R^2 és R^{12} jelentése a fenti.

Másrészt eljárhatunk úgy is, hogy a V-reakcióvázlaton bemutatott reakciósorban a megfelelő indolin-származékot használjuk, majd egy oxidációs lépés révén jutunk a (40) általános képletű vegyülethez.

Amint ez a szakemberek előtt nyilvánvaló, a jelen találmány megvalósításának bizonyos módoszatai esetében kívánatos vagy szükséges lehet bármely itt tárgyalt reakcióvázlatot, reagenst és/vagy eljárást megváltoztatni. Ugy tekintjük, hogy az ilyen változatok is beletartoznak a jelen találmány oltalmi körébe.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban - a találmány oltalmi körének szűkitése nélkül - példákkal szemléltetjük.

Az alábbi példákban használt szakkifejezések és rövidítések jelentése a szokásos, ha másképp nem adjuk meg. Így például "°C": Celsius-fok; "NMR": mágneses magrezonancia; "MS": tömegspektrum; "FD": térdeszorpciós módszer.

1. példa

a/ lépés

(±)-1-Benzoil-6-ciano-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

5,5 g (12,5 mmól) (±)-1-benzoil-6-bróm-4-(di-n-propil-amino)-hexahidro-benz/cd/indol 100 ml dimetil-formamiddal készült oldatához nitrogén atmoszférában hozzáadunk 3,4 g (37,5 mmól) réz(I)-cianidot és 7,1 g (37,5 mmól) réz(I)-jodidot. A reakcióelegyet 6 órán át 140°C hőmérsékleten keverjük, majd jégre öntjük. Ezután vízzel higitjuk, diklór-metánt adunk hozzá, és 30 percig keverjük. Ezt követően az elegyet egy celitből készült szűrőágyon átszűrjük, és a szűrletet diklór-metánnal kétszer kizrázzuk. A szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal kétszer mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott 4 g szilárd nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként metanol és diklór-metán 1 : 19 arányu elegyét használjuk. Ily módon 3 g (hozam: 62 %) terméket kapunk, op.: 122 - 124°C.

b/ lépés

(-)-(2aS,4R)-1-Benzoil-6-ciano-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

30,0 g (0,068 mól) (-)-(2aS,4R)-6-bróm-vegyület 500 ml dimetil-formamiddal készült oldatához hozzáadunk 18,3 g (0,2 mól) réz(I)-cianidot és 38,0 g (0,2 mól) réz(I)-jodidot. A reakcióelegyet 6 órán át 140°C hőmérsékleten keverjük, majd 4 l vízre öntjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, és vízzel többször ki-mossuk. Ezt a szilárd anyagot híg ammónium-hidroxid-oldatban szuszpendáljuk, és etil-acetáttal keverjük. Ezt követően az egész elegyet egy celitből készült szűrőágyon átszűrjük. Az etil-acetátos részt elválasztjuk, telített nátrium-klorid-oldattal mos-suk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesz-tilláljuk. Ily módon 21,3 g (-)-6-nitrilt kapunk.

c/ lépés

A b/ lépés szerinti vegyület (+)-(2aR,4S)-6-ciano-izomerje

A fenti b/ lépésben leirthoz hasonló módon eljárva, és 17,1 g (0,039 mól) (+)-(2aR,4S)-6-bróm-vegyületet 300 ml di-metil-formamidban 10,75 g (0,12 mól) réz(I)-cianiddal és 22,8 g (0,12 mól) réz(I)-jodiddal reagáltatva 11,6 g (+)-6-ciano-ve-gyületet kapunk.

2. példa

(±)-6-Ciano-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz-
/cd/indol

4,8 g (0,0124 mól) ($\pm$)-1-benzoil-6-ciano-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához -78°C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában hozzáadunk 16 ml (0,025 mól) 1,6 mólos, hexános n-butil-litium-oldatot. Az elegyet 30 percig -78°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk -20°C hőmérsékletre melegedni. Utána hozzáadunk 100 ml 1 normál sósavat, majd dietil-éterrel egyszer kirázzuk. A savas-vizes oldatot hideg 5 normál nátrium-hidroxid-oldattal meglugositjuk, és a lugos elegyet diklór-metánnal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott 4 g olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon olaj formájában 3 g (hozam: 85 %) terméket kapunk, amely állás közben megszilárdul.

3. példa

(+)-(2aS,4R)-1-Tritil-6-ciano-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

12,8 g (0,045 mól) (+)-(2aS,4R)-6-ciano-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és 4,5 g (0,045 mól) trietil-amin 400 ml diklór-metánnal készült oldatához szobahőmérsékleten hozzácepegtetjük 12,6 g (0,045 mól) trifenil-metil-klorid (tritil-klorid) 100 ml diklór-metánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten

keverjük, majd vízzel és hideg 1 normál sósavval kirázzuk. Utána a szerves részt telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot meleg hexánban (izomerkeverék) szuszpendáljuk, a szuszpenziót lehütjük, és az oldatlan részeket kiszűrjük. A szűrletről az oldószert ledesztilláljuk, és az olajos maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán (izomerkeverék) 20:80 arányu elegyét használjuk. Ily módon 20,6 g (+)-tritol-nitrilt kapunk.

4. példa

(+)-(2aS,4R)-6-Acetil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

2,4 g (4,6 mmól) (+)-(2aS,4R)-1-tritol-6-ciano-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

100 ml tetrahidro-furánnal készült oldatához hozzáadunk 25 ml 2,0 mólos, dietil-éteres metil-magnézium-bromid-oldatot. A reakcióelegyet 16 órán át forraljuk, majd lehütjük, és a Grignard-reagens fölöslegét telített ammónium-klorid-oldat hozzáadásával elbontjuk. Ezután az elegyet etil-acetáttal kirázzuk, és a szerves részből az oldószert ledesztilláljuk. Az olajos maradékot feloldjuk 25 ml 5 normál sósavban, és az oldatot 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Utána a savas oldatot tömény ammónium-hidroxid-oldat fölöslegével meglugosítjuk, és az elegyet etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Az

egyesített szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott 1,4 g olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 1,2 g (hozam: 87 %) terméket kapunk. A terméket hexánból (izomerkeverék) átkristályosítva 840 mg terméket, (+)-ketont kapunk, op.: 121 - 122°C.

$[\alpha]_D = + 67,40^\circ$ (metanol).

5. példa

(±)-6-Acetil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-
-benz/cd/indol

0,5 g (1,8 mmól) (±)-6-ciano-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol 75 ml benzollal készült
oldatához hozzáadunk 5 ml 2,0 mólos, dietil-éteres metil-
-magnézium-bromid-oldatot. A reakcióelegyet 2 napon át forraljuk,
majd lehütjük, és a Grignard-reagens fölöslegének elbontása
céljából telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. Ezután a
benzolos részt elválasztjuk, telített nátrium-klorid-oldattal
egyszer mossuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott

olajat feloldjuk 25 ml 5 normál sósavban, és az oldatot 30 per-
cig szobahőmérsékleten keverjük. A savas-vizes oldatot tömény
ammónium-hidroxid-oldat fölöslegével meglugosítjuk, és az elegyet
diklór-metánnal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves részeket
telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, magnézium-szul-

fáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott 0,5 g olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon olaj formájában 0,4 g (hozam: 75 %) terméket kapunk, amely állás közben megszilárdul, op: 76 - 77°C.

6. példa

(+)-(2aS,4R)-6-(3-Pirazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol-dihidroklorid

1,67 g (3 mmól) (+)-(2aS,4R)-1-trifenil-metil-6-acetil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és 3 ml trisz(dimetil-amino)-metán 50 ml toluollal készült oldatát 5 órán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 100 ml metanolban. A metanolos oldathoz hozzáadunk 2 ml 85 %-os hidrazint, és az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 50 ml 1 normál sósavat adunk, és az elegyet további 1 órán át keverjük. Ezt követően a metanolt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a savas oldatot etil-acetáttal mossuk. Ezután a savas-vizes oldatot elkülönítjük, és tömény ammónium-hidroxid-oldat fölöslegével meglugositjuk. A lugos elegyet etil-acetáttal kirázzuk, az etil-acetátos oldatot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A 900 mg olajos nyersterméket flash-szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 700

- 43 -

mg pirazol-származékot kapunk. Ezt az olajat feloldjuk 50 ml metanolban, és az oldathoz hozzáadunk 2 egyenértéknyi 0,1 normál sósavat. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot etanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Hozam: 400 mg, op.: 260°C (bomlik).

MS, m/e = 324 (FD).

$[\alpha]_D = + 19,84^\circ$ (metanol).

Analízis a $C_{20}H_{28}N_4 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C: 60,45, H: 7,61, N: 14,10;

talált: C: 60,21, H: 7,60, N: 14,26.

7. példa

(±)-6-(5-Izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol-dihidroklorid

2,3 g (7,7 mmól) (±)-6-acetil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és 1,1 ml (8 mmól) trietil-amin 90 ml diklór-metánnal készült oldatához nitrogén atmoszférában hozzácsepegtetjük klór-hangyasav-(2,2,2-triklór-etil)-észter oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a diklór-metános oldatot vízzel és 1 normál sósavval kirázzuk. Ezt követően a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mosuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 3,3 g 1-karbamoil-indolint kapunk.

3,3 g (7,7 mmól) 1-karbamoil-indolin és 5 ml trisz(di-

metil-amino)-metán 70 ml toluollal készült oldatát 16 órán át keverve forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 50 ml ecetsavban, és hozzáadunk 2,5 g (36 mmól) hidroxil-amin-hidrokloridot. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot vízben szuszpendáljuk, és az elegyhez tömény ammónium-hidroxid-oldatot adunk. A lugos elegyet diklór-metánnal kirázzuk, a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott 3,1 g olajat egy flash-szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként hexán (izomerkeverék) és etil-acetát 20 : 80 arányu elegyét használjuk. Ily módon 2,0 g ($\pm$)-1-karbamoil-6-izoxazolil-indolint kapunk.

Ezt az izoxazolil-karbamátot feloldjuk 20 ml ecetsavban, és az oldathoz egyszerre hozzáadunk 1 g cinkport. A reakcióelegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, utána egy celitből készült szűrőágyon átszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban szuszpendáljuk, és a szuszpenziót diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az olajos nyersterméket flash-szilikagéllel töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 500 mg izoxazolil-indolint kapunk. Ezt a terméket feloldjuk 50 ml metanolban, és az oldathoz hozzáadunk 2 egyenértéknyi 0,1 normál sósavat. Utána az oldószert ledesztill-

- 45 -

láljuk, és a maradékot etanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Ily módon dihidroklorid formájában 5-izoxazolil-6-helyettesített termékhez jutunk, op.: 226°C (bomlik).

MS, m/e = 325 (FD).

Analízis a $C_{20}H_{27}N_3 \cdot 0.2HCl$ képlet alapján:

számított: C: 60,30, H: 7,34, N: 10,55;

talált: C: 58,83, H: 7,18, N: 10,01.

8. példa

(±)-(2aS,4R)-6-(3-Izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol-dihidroklorid

3,33 g (6 mmól) (+)-(2aS,4R)-1-trifenil-metil-6-acetil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/-indol, 5 g hidroxil-amin-hidroklorid, 20 ml piridin és 30 ml etanol elegyét 16 órán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 5 normál sósavban. A savas oldatot etil-acetáttal mossuk, majd a savas-vizes részt ammónium-hidroxid-oldat fölöslegével meglugosítjuk. A lugos elegyet etil-acetáttal kirázzuk, az etil-acetátos részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 1,5 g nyersterméket kapunk, amelyet egy flash-szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálunk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 1,2 g oximot kapunk, op.: 129 - 130°C.

1,2 g (3,8 mmól), az előző bekezdésben leirt módon

előállított oxim 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához -5°C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, keverés közben hozzáadunk 7,5 ml 1,6 mólos, hexános (izomerkeverék) n-butillitium-oldatot. A reakcióelegyet további 1 órán át hűtés mellett keverjük. Ezután egyszerre hozzáadunk 2 ml (26 mmól) dime-til-formamidot, és a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána 50 ml 1 normál kénsav-oldatra öntjük, és a savas oldatot 1 órán át vízfürdőn melegítjük. Utána a savas oldatot lehűtjük, és dietil-éterrel mossuk. Ezután a vizes részt 5 normál nátrium-hidroxid-oldat fölöslegével meglugosítjuk, és a lugos elegyet etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott 1 g olajat egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon olaj formájában 500 mg terméket kapunk. Ezt az olajat feloldjuk 50 ml metanolban, és az oldathoz hozzáadunk 2 egyenértéknyi 0,1 normál sósavat. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot etanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. A kristályosítás során 300 mg 6-(3-izoxazolil)-vegyületet kapunk dihidroklorid formájában, op.: 215°C (bomlik).

MS, m/e = 325 (FD).

$\alpha_D^{20} = + 26,4^\circ$ (metanol).

9. példa

(±)-1-Benzoil-6-/4-(2-amino-tiazolil)-4-(di-n-propil-amino)-

-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

205 mg (0,7 mmól) (+)-6-acetil-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és 81 mg (0,8 mmól) tri-
etil-amin 20 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadjuk
112 mg (0,8 mmól) benzoil-klorid 20 ml diklór-metánnal készült
oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kever-
jük, majd először vízzel, utána telített nátrium-hidrogén-kar-
bonát-oldattal, és végül telített nátrium-klorid-oldattal mos-
suk. Ezután magnézium-szulfáton megszáritjuk, és a szerves
részről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily
módon 200 mg 1-benzoil-származékot kapunk.

200 mg (0,5 mmól), az előző bekezdésben leírt módon
kapott N-benzoil-vegyület 20 ml ecetsavval készült oldatát gáz-
alaku bróm-hidrogénsavval telítjük. Utána a kapott oldathoz
hozzáacsepegtetjük 0,2 ml elemi bróm 5 ml ecetsavval készült
oldatát. A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten kever-
jük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A
maradékot feloldjuk 30 ml etanolban, az oldathoz hozzáadunk 500
mg tiokarbamidot, és az elegyet 16 órán át forraljuk. Ezt köve-
tően az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a mara-
dékot feloldjuk vízben. Az oldatot tömény ammónium-hidroxid-ol-
dat hozzáadásával meglugositjuk, és az elegyet diklór-metánnal
kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mos-
suk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesz-
tilláljuk. A kapott 200 mg olajat egy flash-szilikagéllal töltött
oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk.

Ily módon 140 mg, fent említett 6-amino-tiazolil-vegyületet kapunk.

MS, $m/e = 460$ (FD).

10. példa

(+)-(2aS,4R)-6-(5-Izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol-dihidroklorid

21,7 g (5,7 mmól) (+)-(2aS,4R)-6-acetil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és 0,8 ml (6 mmól) trietil-amin 90 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzácsepegtetjük 1,3 g (6 mmól) klór-hangyasav-(2,2,2-triklór-etil)-észter 10 ml diklór-metánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vízzel és 1 normál sósavval kirázzuk. Utána a szerves részt telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 2,5 g 1-karbamoil-indolint kapunk.

2,5 g (5,7 mmól) 1-karbamoil-indolin és 5 ml trisz-(dimetil-amino)-metán 100 ml toluollal készült oldatát 16 órán át keverve forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékot feloldjuk 50 ml ecetsavban, és az oldathoz hozzáadjuk 1,5 g (22 mmól) hidroxil-amin-hidroklorid oldatát. A kapott reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot vízben szuszpendáljuk, és az elegyhez tömény ammó-

nium-hidroxid-oldat fölöslegét adjuk. A meglugosított elegyet diklór-metánnal kirázzuk, a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott 2,1 g olajat egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 1,9 g (+)-(2aS,4R)-6-(5-izoxazolil)-indolint kapunk. Ezt az izoxazolil-indolint feloldjuk 30 ml ecetsavban, és az oldathoz egyszerre hozzáadunk 1,5 g cinkport. A kapott elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd egy celitből készült szűrőágyon átszűrjük. A kapott szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban szuszpendáljuk, és a szuszpenziót diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékot egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 400 mg izoxazolil-indolint kapunk. Ezt a terméket feloldjuk 50 ml metanolban, és az oldathoz hozzáadunk 2 egyenértéknyi 0,1 normál sósavat. Az oldatról az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott maradékot etanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Ily módon 170 mg cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 235°C (bomlik).

MS, $m/e = 325$ (FD).

$[\alpha]_D = + 27,29^\circ$ (metanol).

Analízis a $C_{20}H_{27}N_{3O} \cdot 2HCl$ képlet alapján:

- 50 -

számított: C: 60,30, H: 7,34, N: 10,55;

talált: C: 60,53, H: 7,54, N: 10,26.

11. példa

(-)-(2aR,4S)-6-(5-Izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol-dihidroklorid

A cím szerinti vegyületet lényegében a 10. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, mégpedig 2,5 g (8,3 mmól) (-)-(2aR,4S)-6-acetil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolból (amelyet lényegében a 4. példában leírt módon eljárva állítunk elő), és 1,5 g (22 mmól) hidroxil-amin-hidrokloridból kiindulva. Ily módon 500 mg cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 235°C (bomlik).

MS, m/e = 325 (FD).

$[\alpha]_D = -29,18^\circ$ (metanol).

Analízis a $C_{20}H_{27}N_3O \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C: 60,30, H: 7,34, N: 10,55;

talált: C: 60,11, H: 7,41, N: 10,43.

12. példa

(2aR,4S)-6-(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

Nátrium-etilát-oldatot készítünk oly módon, hogy 49 mg (2,1 mmól) fém-nátriumot feloldunk 35 ml etanolban. Az etilát-oldathoz hozzáadunk 1,73 g (12,71 mmól) fenil-hidroxamidint és

890 mg (2,1 mmól) 6-etoxi-karbonil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolt, és a kapott oldatot 6,25 órán át forralva, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Másnap további (50 mg fém-nátrium és 10 ml etanol felhasználásával készült) nátrium-etilát-oldatot adunk a reakcióelegyhez, és az elegyet éjszakán át forraljuk. A következő nap vizet adunk az elegyhez, és az oldatot etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott 2,33 g barnaszínű olajat egy flash-szilikagéllel töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluensként izopropanol és kloroform 2,5 : 97,5 arányu elegyét használjuk, amelyhez 0,5 % ammónium-hidroxid-oldatot is adunk. Ily módon világossárga színű, szilárd anyag formájában 260 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Ezt a terméket hexánból átkristályosítva tisztítjuk.

Analízis a $C_{25}H_{30}N_4O$ képlet alapján:

számított: C: 74,59, H: 7,51, N: 13,92;

talált: C: 74,59, H: 7,52, N: 13,90.

13. példa

(-)-(2aR,4S)-6-(2-Furil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

Egy csavarmenetes tetejű bombacsőbe bemérünk 13 ml vizmentes tetrahidrofuránt, 1,2 g (2,46 mmól) (+)-(2aR,4S)-1-benzoil-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz-

/cd/indolt, 968 mg (2,71 mmól) 2-(tributil-sztannil)-furánt és 200 mg bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-kloridot. A kapott elegyet úgy levegőmentesítjük, hogy 15 percig argont vezetünk bele. A levegőmentesítés után a csövet egy teflonsapkával lezárjuk, és a reakcióelegyet 24 órán át 100°C hőmérsékleten melegítjük. Utána az elegyet lehűtjük, egy celitből készült szűrőrétegen átszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott viszkózus, narancssárga színű olajat egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 60 : 40 arányu elegyét használjuk, amelyhez 0,5 % ammónium-hidroxid-oldatot is adunk. Ily módon a cím szerinti vegyület védett analógját kapjuk, hozam: 61 %.

635 mg (1,4 mmól), fent említett analógot feloldunk 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban, és a kapott oldatot -78°C hőmérsékletre hűtjük. Lehűtés után, egy fecskendő segítségével hozzásepegtetünk 1,5 ml 1,7 mólos, hexános n-butil-litium-oldatot (2,39 mmól). Az n-butil-litium hozzáadagolása után az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük. A reakciót úgy fagyasztjuk be, hogy az elegyhez telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd az elegyet megosztjuk etil-acetát és víz között. A vizes részt etil-acetáttal kirázzuk, a szerves részeket egyesítjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott viszkózus, narancssárga színű olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 20 : 80 arányu elegyét használjuk, amelyhez 0,5 % ammó-

nium-hidroxid-oldatot is adunk. Ily módon halványsárga színű olaj formájában 161 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

MS, $m/e = 324$ (FD).

$[\alpha]_D = -45,63^\circ$ (metanol).

Analízis a $C_{21}H_{28}N_2O$ képlet alapján:

számított: C: 77,74, H: 8,70, N: 8,63;

talált: C: 78,74, H: 8,82, N: 8,27.

14. példa

(+)-(2aS,4R)-6-(2-Furil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

A cím szerinti vegyületet lényegében a 13. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, mégpedig 1,5 g (3,07 mmól) (-)-(2aS,4R)-1-benzoil-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolt, 250 mg bisz(trifenil-foszfin)-paládium(II)-kloridot és 1,21 g (3,38 mmól) 2-(tributil-sztanil)-furánt használva. Ily módon viszkózus, barnaszínű olaj formájában 592 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

MS, $m/e = 325,22$ (FD).

$[\alpha]_D = +42,0^\circ$ (metanol).

Analízis a $C_{21}H_{28}N_2O$ képlet alapján:

számított: C: 77,74, H: 8,70, N: 8,63;

talált: C: 77,59, H: 8,10, N: 8,83.

15. példa

(+)-(2aS,4R)-6-(3-Furil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-

- 54 -

-hexahidro-benz/cd/indol

A cím szerinti vegyületet lényegében a 13. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, mégpedig 1,50 g (3,07 mmól) (+)-(2aS,4R)-1-benzoil-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolt, 250 mg bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-kloridot és 1,21 g (3,38 mmól) 3-(tributil-sztanil)-furánt használva. Ily módon viszkózus, halványsárga színű olaj formájában 711 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

MS, m/e = 324 (FD).

Analízis a C₂₁H₂₈N₂O képlet alapján:

számított: C: 77,24, H: 8,70, N: 8,63;

talált: C: 77,49, H: 8,68, N: 8,45.

16. példa

(+)-(2aS,4R)-6-(2-Tienil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

A cím szerinti vegyületet lényegében a 13. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, mégpedig 1,5 g (3,1 mmól) (-)-(2aS,4R)-1-benzoil-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolt, 150 mg bisz(trifenil-foszfin)-palládium(II)-kloridot és 1,27 g (3,41 mmól) 2-(tributil-sztanil)-tiofént használva. Ily módon viszkózus, világosbarna színű olaj formájában 719 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

MS, m/e = 341 (FD).

Analízis a $C_{21}H_{28}N_2S$ képlet alapján:

számított: C: 74,07, H: 8,29, N: 18,60, S: 9,42;

talált: C: 77,24, H: 8,60, N: 17,52, S: 9,15.

17. példa

(+)-(2aS,4R)-6-(2-Piridil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

A cím szerinti vegyületet lényegében a 13. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, mégpedig 1,50 g (3,07 mmól) (-)-(2aS,4R)-1-benzoil-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolt, 250 mg bisz(trifenil-foszfin)-paládium(II)-kloridot és 1,24 g (3,38 mmól) 2-(tributil-sztanil)-piridint használva. Ily módon szintelen, habos anyag formájában 474 mg cím szerinti vegyületet kapunk. A cím szerinti vegyület sósavas sóját úgy készítjük el, hogy az említett habos anyagot feloldjuk dietil-éterben, majd a kapott oldatot gázalaku sósavval telített metanollal kezeljük. A sósavas só sárgaszínű, habos anyag, amelyet az oldószer csökkentett nyomáson való ledesztillálása útján kapunk.

MS, m/e = 336,24 (FD).

Analízis a $C_{22}H_{29}N_3 \cdot 2HCl$ képlet alapján:

számított: C: 71,04, H: 8,13, N: 11,30;

talált: C: 70,60, H: 8,46, N: 10,58.

18. példa

(+)-(2aS,4R)-6-(3-Piridil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-

-hexahidro-benz/cd/indol

A cím szerinti vegyületet lényegében a 13. példában leírt módon eljárva állítjuk elő, mégpedig 1,50 g (3,07 mmól) (-)-(2aS,4R)-1-benzoil-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolt, 250 mg bisz(trifenil-foszfin)-paládium(II)-kloridot és 1,24 g (3,38 mmól) 3-(tributil-sztannil)-piridint használva. Ily módon halványsárga színű olaj formájában 475 mg cím szerinti vegyületet kapunk. A cím szerinti vegyület dihidrokloridját úgy állítjuk elő, hogy a fenti olajat feloldjuk dietil-éterben, és az oldathoz gázalaku sósavval telített metanolt csöpögtetünk. A sósav fölös mennyiségének hozzáadása után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, így módon halványsárga színű, habos anyagot kapunk.

MS, m/e = 336,24 (FD).

Analízis a $C_{22}H_{29}N_3.HCl$ képlet alapján:

számított: C: 64,70, H: 7,65, N: 10,29;

talált: C: 65,84, H: 7,55, N: 9,76.

19. példa

(-)-(2aR,4S)-6-(2-Oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

a/ lépés

2-Tributil-sztannil-oxazol

1,00 g (14,5 mmól) oxazol 25 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához -78°C hőmérsékleten hozzáadunk 10,2 ml 1,43 mólos, hexános butil-litium-oldatot (14,6 mmól). Az elegyet 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 3,93 ml (14,5 mmól) tributil-ón-kloridot, és utána hagyjuk az oldatot szobahőmérsékletre melegedni. Ezt követően a reakcióelegyet további 1 órán át keverjük, majd az oldószer legnagyobb részét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml hexánban, és az oldatlan részeket egy filtercel-szűrőrétegen át kiszűrjük. A szűrletről az oldószert ledesztillálva szintelen olaj formájában 5,13 g terméket kapunk, amelynek ¹H-NMR-spektroszkópiai vizsgálata azt mutatja, hogy ez az anyag a 2-sztannil-származék, amely kis mennyiségű tetrabutil-sztannánt is tartalmaz.

b/ lépés

(-)-(2aR,4S)-1-Benzoil-6-(2-oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

5,0 g (13,8 mmól), a fentiekben leírt módon előállított, nyers 2-tributil-sztannil-oxazol és 6,8 g (13,9 mmól) (+)-(-)-(2aR,4S)-1-benzoil-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol 100 ml toluollal készült oldatához hozzáadunk 0,7 g (0,6 mmól) tetrakis(trifenil-foszfín)-palládiumot, és az elegyet nitrogén atmoszférában 20 órán át forraljuk. Lehűlés után az elegyet telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett

kentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékként kapott, visz-
kózus olajat egy szilikagéllel töltött oszlopon kromatografál-
juk. E célból gradiens eluciót végzünk, amelyet toluollal kez-
dünk, és toluol és etil-acetát 1 : 1 arányu elegyével fejezünk
be. A kromatografált anyagot feloldjuk 1 mólos sósav-oldatban, az
oldatot dietil-éterrel mossuk, majd 5 mólos nátrium-hidroxid-ol-
dattal meglugositjuk. A meglugositott oldatot diklór-metánnal ki-
rázzuk, és a szerves részről az oldószert csökkentett nyomáson
ledesztilláljuk. Az így kapott, körülbelül 4 g barnaszínű olajat
feloldjuk pentánban, ennek során kevés, vörösesbarna színű,
gyantaszerű anyag nem oldódik, a többi anyag tiszta, sárgaszínű
oldatot ad. A gyantaszerű részeket elkülönítjük, és az oldatról a
pentánt ledesztilláljuk. A maradékot úgy kristályosítjuk, hogy
keves diklór-metánban feloldjuk, és az oldathoz lassan izooktánt
adunk. Így négy generációban összesen 2,63 g kristályos (-)-
-(2aR,4S)-1-benzoil-6-(2-oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolt kapunk, op.: 103 - 104°C.

c/ lépés

(-)-(2aR,4S)-6-(2-Oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

1,00 g (2,33 mmól) fenti 1-benzoil-vegyület 25 ml
tetrahidrofuránnal készült oldatához -78°C hőmérsékleten, keverés
közben hozzáadunk 3,0 ml 1,43 mólos, hexános butil-litium-olda-
tot (4,29 mmól). Utána hagyjuk az oldatot 0°C hőmérsékletre mele-

gedni, majd vizre öntjük, és diklór-metánnal kirázzuk. A diklór-metános részt 1 mólos sósavval kirázzuk. A kapott vizes-savas részt 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal meglugositjuk, és diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részt nátrium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon viszkózus olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet, op.: 103 - 104°C.

MS, m/e = 326.

$[\alpha]_D = -60^\circ$ (c = metanol).

Analízis a $C_{20}H_{27}N_3O$ képlet alapján:

számított: C: 73,81, H: 8,36, N: 12,91;

talált: C: 73,37, H: 8,26, N: 12,09.

20. példa

(-)-(2aR,4S)-6-(5-Izoxazolil)-4-/di(ciklopropil-metil)-amino/-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

2,5 g (7,7 mmól) (-)-(2aR,4S)-6-acetil-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és 1,1 ml (8 mmól) trietil-amin 90 ml diklór-metánnal készült oldathoz hozzácsepegtetjük 1,7 g (8 mmól) klór-hangyasav-(2,2,2-triklór-etil)-észter 10 ml diklór-metánnal készült oldatát, majd az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az elegyet vízzel és 1 normál sósavval kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon 3,1 g

1-karbamoil-indolint kapunk.

3,1 g (6,2 mmól) 1-karbamoil-indolin és 5 ml trisz(di-metil-amino)-metán 100 ml toluollal készült oldatát 16 órán át keverve forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson le-desztilláljuk, a maradékot feloldjuk 50 ml ecetsavban, és az oldathoz hozzáadunk 2,0 g (29 mmól) hidroxil-amin-hidrokloridot. A kapott elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot vízben szuszpendáljuk, és az elegyet tömény ammónium-hidroxid-oldat főlöslegének hozzáadásával meglugositjuk. A meglugositott elegyet diklór-metánnal kirázzuk, a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott 2,1 g olajat egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 1,7 g védett (+)-(2aR,4S)-6-(5-izoxazolil)-indolint kapunk.

1,7 g (3,2 mmól) védett izoxazolil-indolint feloldunk 30 ml ecetsavban, és az oldathoz egyszerre hozzáadunk 1,5 g cinkport. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd egy celitből készült szűrőrétegen átszűrjük. A kapott szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban szuszpendáljuk, majd diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az olajos maradékot egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 660 mg cim

szerinti vegyületet kapunk.

21. példa

(-)-(2aR,4S)-6-(5-Oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

a/ lépés

(-)-(2aR,4S)-6-Bróm-1-tritil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

12,8 g (29 mmól) (+)-(2aR,4S)-1-benzoil-6-bróm-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol 200 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához keverés közben, -78°C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában hozzáadunk 20 ml 1,6 mólos, hexános n-butil-litium-oldatot (32 mmól). A reakcióelegyet 30 percig -78°C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk -20°C hőmérsékletre melegedni. Ezután hozzáadunk 50 ml 1 normál sósavat, és dietil-éterrel egyszer kirázzuk. A savas-vizes részt hideg 5 normál nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával meglugositjuk, és a lugos elegyet diklór-metánnal kétszer kirázzuk. Az egyesített szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 9,6 g (-)-(2aR,4S)-6-bróm-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolt kapunk.

9,6 g (0,028 mól), az előző bekezdésben leírt módon előállított vegyület és 3,03 g (0,03 mól) trietil-amin 100 ml diklór-metánnal készült oldatához szobahőmérsékleten hozzácsepeg-

tetjük 7,8 g (0,028 mól) tritil-klorid 100 ml diklór-metánnal készült oldatát, és a reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az elegyet vízzel és hideg 1 normál sósavval mossuk. Ezt követően a szerves részt telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot meleg hexánban szuszpendáljuk, majd lehütjük, és az oldatlan részeket kiszűrjük. A szűrletről az oldószert ledesztilláljuk, és a kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és hexán 20 : 80 arányu elegyét használjuk. Ily módon 12,7 g cím szerinti vegyületet kapunk.

b/ lépés

(-)-(2aR,4S)-6-Formil-1-tritil-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

6,8 g (12 mmól) (-)-(2aR,4S)-6-bróm-1-tritil-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol 100 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához -78°C hőmérsékleten, nitrogén atmoszférában 1,6 mólos, hexános n-butyl-litium-oldatot csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 órán át -78°C hőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 3 ml dimetil-formamidot, és az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. A reakciót úgy fagyasztjuk be, hogy vizet adunk az elegyhez. Ezt követően a reakcióelegyet etil-acetáttal kirázzuk, az etil-acetátos részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton meg-

száritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 5,6 g cím szerinti vegyületet kapunk.

c/ lépés

(-)-(2aR,4S)-6-(5-Oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

1,06 g (2 mmól) (-)-(2aR,4S)-6-formil-1-tritil-4-
-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol,
390 mg (2 mmól) tozil-metil-izocianid és 304 mg (2,2 mmól)
kálium-karbonát 100 ml metanollal készült elegyét nitrogén
atmoszférában 16 órán át keverve forraljuk. Utána az oldószert
ledesztilláljuk, és a maradékhoz vizet adunk. A vizes elegyet
etil-acetáttal kirázzuk, az etil-acetátos részeket telített
nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárít-
juk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott 1 g olajat fel-
oldjuk 20 ml tetrahidrofurán és 50 ml 5 normál sósav elegyében.

A reakcióelegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd
etil-acetáttal kétszer kimossuk. A savas-vizes részt fölös
mennyiségű tömény ammónium-hidroxid-oldat hozzáadásával meg-
lugositjuk, és a lugos elegyet etil-acetáttal kétszer kirázzuk.
Az etil-acetátos részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk,
magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztill-
áljuk. A kapott 0,5 g olajat szilikagélen kromatografálva tiszt-
ítjuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 0,3 g
cím szerinti vegyületet kapunk.

MS, m/e = 325 (FD).

22. példa

(2aR,4S)-6-(3-Piridil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-
-hexahidro-benz/cd/indol

a/ lépés

3-Piridil-boronsav

4,0 ml (6,56 g, 42 mmól) 3-bróm-piridin és 9 ml (8 mmól) trimetil-borát 100 ml dietil-éterrel készült oldatát -70°C hőmérsékletre hűtjük, majd lassan hozzáadunk 33 ml 2,54 mólos, pentános tercier-butyl-litium-oldatot (83,8 mmól). Utána hagyjuk a kapott szuszpenziót szobahőmérsékletre melegedni, és az oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradék olajhoz óvatosan hozzáadunk 50 ml 1 mólos sósavat. Ezt követően néhány ml diklór-metánt adunk az elegyhez, és mindaddig keverjük, míg az olajos rész fel nem oldódik. A vizes részt diklór-metánnal még egyszer mossuk. Ezt követően a vizes oldat pH-ját 5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal 12-re állítjuk, és a mosást megismételjük. Ezután a vizes oldat pH-ját tömény sósavval 6,5-re állítjuk. Az oldatot lehűtjük, megszűrjük, nátrium-kloriddal telítjük, majd dietil-éter és izopropanol 2 : 1 arányu elegyével többször kirázzuk. Az így kapott szerves részekről az oldószert ledesztillálva szintelen, szilárd anyagot kapunk. Ezt az anyagot a következőképpen tisztítjuk tovább: metanolban feloldjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A kapott kenőcs-szerű anyaghoz néhány ml vizet adunk, és az oldószert csökkentett nyomáson ismét

ledesztilláljuk. Ezután a maradékot lehütjük, és a kristályos terméket elkülönítjük. Ezt az eljárást a vizes anyaluggal megismételve további terméket kapunk. Az így kapott, viztartalmu terméket 13,3 Pa nyomáson alaposan megszárítva finom, porszerű anyagot kapunk, hozam: 2,2 g. Az így kapott termék elemi analizise és tömegspektruma azt jelzi, hogy az anyag zömében az anhidrid (tripiridil-boroxán).

b/ lépés

(2aR,4S)-1-Benzoil-6-(3-piridil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

4,00 g (2aS,4R)-1-benzoil-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-
1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és 0,60 g (0,525 mmól)
tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium 50 ml toluollal készült oldatához hozzáadunk 10 ml 2 mólos nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. A kapott elegyhez hozzáadunk 1,1 g (9,0 mmól) fenti 3-piridil-boronsav-anhidridet, és a reakcióelegyet 24 órán át nitrogén atmoszférában, 105°C hőmérsékleten erélyesen keverjük. Ekkorra a reakció csak félig játszódik le, ezért az elegyhez hozzáadunk további 1,0 g 3-piridil-boronsav-anhidridet, és a reakcióelegyet további 24 órán át melegítjük. A lehűtött elegyet egy filtercel szűrőrétegen átszűrjük, és a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A toluolt ledesztilláljuk, és a maradékot megosztjuk 1 mólos sósav és diklór-metán között. A vizes részt 5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal meglugosítjuk, és a lugos elegyet diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszárítjuk,

és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott, viszkózus olaj formájú nyersterméket egy szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk. Eluensként először etil-acetát és toluol 10 : 90 arányu elegyét, ezután etil-acetát és toluol 25 : 75 arányu elegyét, és végül etil-acetát és toluol 1 : 1 arányu elegyét használjuk. Ily módon olaj formájában 2,99 g tisztított (2aR,4S)-1-benzoil-6-(3-piridil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indolt kapunk.

c/ lépés

(2aR,4S)-6-(3-Piridil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

2,75 g (6,26 mmól) fenti 1-benzoil-vegyület 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát -78°C hőmérsékleten keverjük, és hozzáadunk 7,7 ml 1,47 mólos, hexános butil-litium-oldatot (11,3 mmól). Utána hagyjuk az oldatot 0°C hőmérsékletre

melegedni, majd vizre öntjük, és diklór-metánnal kirázzuk. A diklór-metánt ledesztilláljuk, és a maradékot 50 g florisilen kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. A kromatografálás során nyert termék halványsárga színű olaj, hozam: 2,0 g, analízise szerint a cím szerinti vegyület.

23. példa

(-)-(2aR,4S)-6-(3-Izoxazolil)-4-/di-(n-propil-metil)-amino/-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

2,6 g (3,6 mmól) (-)-(2aR,4S)-1-trifenil-metil-6-(1-oximino-etil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol (amelyet lényegében a 8. példában az oximra leírt módon eljárva állítunk elő) 100 ml tetrahidro-furánnal készült, lehűtött (-5°C) oldatához hozzáadunk 6,9 ml 1,6 mólos, hexános n-butyl-litium-oldatot. Az így kapott oldatot 1 órán át -5°C hőmérsékleten keverjük, majd egyszerre hozzáadunk 2 ml (26 mmól) dimetil-formamidot. Ezután az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük, és további 1 órán át keverjük. Ezt követően az elegyet 50 ml 1 normál kénsav-oldatra öntjük. A savas oldatot 1 órán át vízfürdőn melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és a szennyezések eltávolítása céljából dietil-éterrel kirázzuk. Utána a savas-vizes oldatot főlőslegben vett 5 normál nátrium-hidroxid-oldattal meglugositjuk, és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részeket telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott 1 g olajat flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon olaj formájában 400 mg cim szerinti vegyületet kapunk.

24. példa

(+)-(4S)-6-(3-Izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

180 mg (0,5 mmól) (+)-(2aS,4R)-6-(3-izoxazolil)-4-
-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és

1 g mangán-dioxid 40 ml diklór-metánnal készült elegyét 50 - 55 KHz frekvenciájú ultrahanggal 2 órán át besugározzuk. Ezalatt a reakcióelegy forrásig melegszik. Utána az elegyet egy celitből készült szűrőrétegen átszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon olaj formájában 50 mg izoxazolil-indolt kapunk.

MS, m/e = 323 (FD).

25. példa

(-)-(4R)-6-(3-Izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

400 mg (1,2 mmól) (-)-(2aR,4S)-6-(3-izoxazolil)-4-
-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és
1 g mangán-dioxid 100 ml diklór-metánnal készült elegyét 50 - 55 KHz frekvenciájú ultrahanggal 4 órán át besugározzuk. Ezalatt a reakcióelegy forrásig melegszik. A 4 órás besugárzás után az elegyet egy celitből készült szűrőrétegen átszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon olaj formájában 55 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

MS, m/e = 323 (FD).

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃), delta: 0,90 (t, 6H), 1,2 - 1,6 (m, 5H), 2,2 - 3,6 (m, 8H), 6,6 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (d,

1H), 7,4 (d, 1H), 8,0 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H).

26. példa

(-)-(4R)-6-(5-Izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

253 mg (0,8 mmól) (-)-(2aR,4S)-6-(5-izoxazolil)-4-
-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és
1 g mangán-dioxid 100 ml diklór-metánnal készült elegyét 50 - 55
KHz frekvenciájú ultrahanggal 4 órán át besugározzuk. Ezalatt a
reakcióelegy forrásig melegszik. A 4 órás besugárzás után az
elegyet egy celitből készült szűrőrétegen átszűrjük, és a szűr-
letről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A
kapott maradékot egy flash-szilikagéllel töltött oszlopon kroma-
tografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 130 mg
cim szerinti vegyületet kapunk. Ezt a terméket hexánból átkristá-
lyosítva 60 mg tisztított, cim szerinti vegyületet kapunk, op.:
126 - 127°C.

MS, m/e = 323 (FD).

Analízis a $C_{20}H_{25}N_3O$ képlet alapján:

számított: C: 74,27, H: 7,79, N: 12,99,

talált: C: 74,44, H: 7,71, N: 12,78.

27. példa

(-)-(4R)-6-(5-Izoxazolil)-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

660 mg (1,9 mmól) (-)-(2aR,4S)-6-(5-izoxazolil)-4-
-/di-(ciklopropil-metil-)amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/-
indol és 3 g mangán-dioxid 100 ml diklór-metánnal készült ele-
gyét 50 - 55 KHz frekvenciájú ultrahanggal 4 órán át besugározzuk.
Ezalatt a reakcióelegy forrásig melegszik. A 4 órás besugárzás
után az elegyet egy celitből készült szűrőrétegen át-
szűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson le-
desztilláljuk. A kapott maradékot egy flash-szilikagéllal töltött
oszlopon kromatografáljuk; eluensként etil-acetátot használunk.
Ily módon 300 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Ezt a terméket
hexánból átkristályosítva 125 mg tisztított, cím szerinti vegyü-
letet kapunk, op.: 146 - 147°C.

MS, m/e = 347 (FD).

$[\alpha]_D = -43,58^\circ$ (metanol).

Analízis a $C_{22}H_{25}N_3O$ képlet alapján:

számított: C: 76,05, H: 7,25, N: 12,09,

talált: C: 76,09, H: 7,37, N: 12,10.

28. példa

(-)-(4R)-6-(3-Pirazolil)-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

0,5 g (1,6 mmól) (-)-(4R)-6-acetil-4-/di-(ciklopropil-
-metil)-amino/-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol és 2 ml trisz-
(dimetil-amino)-metán 100 ml toluollal készült oldatát 16 órán

át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 100 ml etanolban. Az etanolos oldathoz hozzáadunk 2 ml 85 %-os hidrazin-oldatot, és az elegyet 2 órán át keverve forraljuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ismét ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 50 ml 1 normál sósavban. A savas oldatot etil-acetáttal mossuk, majd fölös mennyiségű tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglugositjuk. A lugos elegyet etil-acetáttal kirázzuk, a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott 500 mg olajat egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon olaj formájában 400 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

MS, m/e = 346 (FD).

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃), delta: 0,1 (bs, 4H), 0,5 (m, 4H), 0,95 (m, 2H), 1,3 (dd, 1H), 2,6 - 3,8 (m, 9H), 6,4 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,2 (bs, 1H).

29. példa

(-)-(4R)-6-(3-Pirazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,2,2a,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

0,4 g (1,3 mmól) (-)-(4R)-6-acetil-4-(di-n-propil-
-amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol és 2 ml trisz-

(dimetil-amino)-metán 100 ml toluollal készült oldatát 16 órán át forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 100 ml etanolban. Az etanolos oldathoz hozzáadunk 2 ml 85 %-os hidrazin-oldatot, és az elegyet 2 órán át keverve forraljuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott maradékot feloldjuk 50 ml 1 normál sósavban. A savas oldatot etil-acetáttal mossuk, majd fölös mennyiségben vett tömény ammónium-hidroxid-oldattal meglugositjuk. A lugos elegyet etil-acetáttal kirázzuk, a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott olajat egy flash-szilikagéllal töltött oszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon olaj formájában 400 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

MS, $m/e = 322$ (FD).

^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3), delta: 0,9 (t, 6H), 1,5 (m, 4H), 2,4 - 2,6 (m, 4H), 2,8 (dd, 1H), 3,0 (m, 2H), 3,1 - 3,3 (m, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,3 (bs, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,1 (bs, 1H).

30. példa

(-)-(4R)-6-(3-Fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

40 mg (0,10 mmól) (-)-(2aR,4S)-6-(3-fenil-oxadiazol-

-5-il)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol
15 ml hexánnal készült oldatához hozzáadunk 200 mg mangán-dioxidot,
és az elegyet 50-55 KHz frekvenciájú ultrahanggal 135 percen át
besugározzuk, eközben a reakcióelegy hőmérsékletét 25 - 35°C között
tartjuk. Utána a reakcióelegyet egy celitből készült szűrőrétegen
átszűrjük, és a kiszűrt szilárd anyagot hexánnal, majd diklór-me-
tánnal mossuk. A szűrletet egyesítjük a szerves mosófolyadékokkal,
és a kapott oldatot először vízzel, majd telített nátrium-klorid-
oldattal mossuk. A szerves részt nátrium-szulfáton megszáritjuk,
és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon
narancssárga színű, filmszerű anyag formájában 30 mg terméket
kapunk. Ezt a filmszerű anyagot flash-kromatográfiás módszerrel
tisztítjuk, eluensként dietil-éter és hexán 2 : 3 arányu, ammó-
nium-hidroxid-oldatot is tartalmazó elegyét használjuk. Ily módon
70 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Ezt a terméket diklór-metán

és hexán elegyéből átkristályosítva világoszöld színű, szilárd
anyag formájában 50 mg cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 154 -
- 155°C.

Analízis a $C_{25}H_{28}N_4O \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

számított:	C: 74,14,	H: 7,09,	N: 13,83,
talált:	C: 74,21,	H: 7,01,	N: 13,58.

31. példa

(-)-(4R)-6-(2-Oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

0,65 g (2,0 mmól) (+)-(2aR,4S)-6-(2-izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol
30 ml diklór-metánnal készült oldatát 2,5 g mangán-dioxid jelenlétében 50 - 55 KHz frekvenciájú ultrahanggal 5 órán át besugározzuk. Utána az oxidálószer egy celitből készült szűrőrétegen kiszűrjük. A szűrletről az oldószeret ledesztilláljuk, és a kapott nyersterméket 15 g szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és toluol 1 : 9 arányu elegyét használjuk. A kapott anyagot izooktánból kristályosítva 0,24 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 73 - 74°C.

Analízis a $C_{20}H_{25}N_3O$ képlet alapján:

számított: C: 74,27, H: 7,79, N: 12,99,

talált: C: 73,97, H: 7,84, N: 12,90.

1H -NMR-spektrum (300 MHz, $CDCl_3$), delta: 0,90 (t, 6H), 1,49 (szextett, 4H), 2,60 (t, 4H), 2,82 (t, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,00 (dd, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

MS, m/e = 324 (FD).

$[\alpha]_D = -60^\circ$ (c = 1, metanol).

32. példa

(-)-(4R)-6-(5-Oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

300 mg (0,9 mmól) (-)-(2aR,4S)-6-(5-oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és
0,5 g mangán-dioxid 50 ml diklór-metánnal készült elegyét

16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oxidálószer egy celitből készült szűrőrétegen kiszűrjük. A szűrletről az oldószert ledesztilláljuk, és a nyersterméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 100 mg cím szerinti vegyületet kapunk. Ezt a terméket hexánból átkristályosítva 60 mg tiszta, cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 161 - 162°C.

MS, m/e = 323 (FD).

$[\alpha]_D = -64,0^\circ$ (metanol).

Analízis a $C_{20}H_{25}N_3O$ képlet alapján:

számított: C: 74,27, H: 7,79, N: 12,99,

talált: C: 73,99, H: 7,82, N: 12,74.

33. példa

(-)-(4R)-6-(3-Piridil)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

1,0 mg (2,99 mmól) (2aR,4S)-6-(3-piridil)-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és
1,0 g indol 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához 0°C hőmérsékleten hozzáadunk 0,61 g (1,70 mmól) benzol-szeleninsav-anhidridet. Utána hagyjuk az oldatot szobahőmérsékletre melegedni, majd 2 óra múlva vízzel hígítjuk, és diklór-metánnal kizrázzuk. A szerves részből a diklór-metánt ledesztilláljuk, és a

- 76 -

maradékot feloldjuk vizes borkősav-oldatban. A savas oldatot diklór-metánnal mossuk, majd 5 mólos nátrium-hidroxid-oldattal meglugositjuk. Ezután a lugos elegyet diklór-metánnal kirázzuk, a szerves részről a diklór-metánt ledesztilláljuk, és a maradékot 25 g szilikagélen kromatografáljuk. Eluensként először etil-acetát és toluol 10 : 90 arányu elegyét, majd etil-acetát és toluol 1 : 1 arányu elegyét használjuk. Az oszlopról nyert anyagot toluol és hexán elegyéből kristályosítva 0,53 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 185 - 186°C.

MS, $m/e = 334$ (FD).

$[\alpha]_D = -52,0^\circ$ (metanol).

^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3), delta: 0,88 (t, 6H), 1,45 (szextett, 4H), 2,52 (t, 4H), 2,45 (dd, 1H), 3,03 (m, 3H), 3,17 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,74 (s, 1H).

Analízis a $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3$ képlet alapján:

számított: C: 79,24, H: 8,16, N: 12,60,

talált: C: 79,07, H: 8,15, N: 12,78.

34. példa

(4R)-6-/2-(1,3,4-Oxadiazolil)/-4-(di-n-propil-amino)-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

5,0 g (13,1 mmól) (4S)-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol 250 ml acetonitrillel készült
oldatához hozzáadunk 3,5 g (37 mmól) 2-hidroxi-piridint, 16,9 g
(122 mmól) porított kálium-karbonátot és 0,30 g (0,26 mmól)

tetrakis(trifenil-foszfin)-palládiumot. A kapott elegyet 14 órán át szén-monoxid atmoszférában 65°C hőmérsékleten melegítjük. Utána lehütjük, hozzáadunk 2 ml hidrazin-hidrátot, és az elegyet további 15 órán át keverjük. Ezt követően az oldatlan részeket kiszűrjük, és a szűrletről az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk diklór-metánban, és az oldatot vizes borkősav-oldattal kirázzuk. A vizes részt 1 mólós nátrium-hidroxid-oldattal meglugosítjuk, majd diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részből az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva olajos, szilárd maradékot kapunk, amelyet toluol és hexán 1 : 2 arányú elegyével alaposan kimosunk. Ily módon 0,60 g (4R)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz-/cd/indol-6-karbonsav-hidrazidot kapunk, op.: 199 - 201°C.

A fenti hidrazid 0,20 g tömegű (0,64 mmól) részletének 10 ml ortohangyasav-trietil-észterrel készült oldatát nitrogén atmoszférában 15 órán át 150°C hőmérsékleten melegítjük. Utána az ortohangyasav-trietil-észter fölöslegének legnagyobb részét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot feloldjuk vizes borkősav-oldatban, és az oldatot diklór-metánnal mossuk. Ezt követően a vizes részt nátrium-karbonáttal meglugosítjuk, és diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részből az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva kristályos terméket kapunk, amelyet azután 3 g szilikagélen kromatografálunk, eluensként etil-acetátot használunk. Az oszlopról kapott terméket toluol és hexán elegyből átkristályosítva 0,16 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 137 - 138,5°C.

MS, m/e = 324 (FD).

- 79 -

^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3), delta: 0,88 (t, 6H), 1,41 (szextett, 4H), 2,55 (t, 4H), 2,74 (dd, 1H), 2,82 (d, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,70 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 8,08 (m, 2H).

Analízis a $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 74,97, H: 7,05, N: 13,99,

talált: C: 74,70, H: 7,15, N: 13,89.

36. példa

(4R)-6-(2-Oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol

a/ lépés

(2aS,4R)-6-Jód-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-
-benz/cd/indol

100 g (0,21 mól) (2aS,4R)-1-benzoil-6-jód-4-(di-n-propil-amino)-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol és 1 l 1 mól, etanolos kálium-hidroxid-oldat elegyét nitrogén atmoszférában 5 órán át forraljuk. Lehűtés után az elegyet kétszeres térfogatu vízzel higitjuk, és a terméket diklór-metánba átrázuk. A szerves részt nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószeret ledesztilláljuk. Ily módon világosbarna színű olaj formájában 78 g debenzoilezett terméket kapunk.

$[\alpha]_D = - 93,0^\circ$ (metanol).

^1H -NMR-spektrum (300 MHz, CDCl_3), delta: 0,86 (t, 6H), 1,40 (szextett, 4H), 2,52 (qt, 4H), 2,74 (dd, 1H), 2,88 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,63 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 9,23 (s, 1H).

Analízis a $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ képlet alapján:

számított: C: 70,34, H: 7,46, N: 17,21,

talált: C: 70,13, H: 7,33, N: 16,98.

35. példa

(-)-(4R)-6-(5-Fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

0,20 g (0,64 mmól) (4R)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol-6-karbonsav-hidrazid 2,0 ml trimetil-ortobenzoáttal készült oldatát nitrogén atmoszférában 5 órán át 135°C hőmérsékleten melegítjük. Lehűlés után a félszilárd halmazállapotú elegyet feloldjuk diklór-metánban, és a terméket átrázzuk vizes borkősav-oldatba. A vizes oldatot nátrium-karbonáttal meglugosítjuk, és a terméket diklór-metánba átrázzuk. A diklór-metánt ledesztillálva kristályos terméket kapunk, amelyet 3 g szilikagélen kromatografálunk, eluensként etil-acetátot használunk. Az oszlopról kapott terméket toluolból átkristályosítjuk, így módon 0,21 g cím szerinti vegyületet kapunk, op.: $215 - 216^\circ\text{C}$.

MS, $m/e = 400$ (FD).

$[\alpha]_D = - 23,0^\circ$ (metanol).

b/ lépés

(4S)-6-Jód-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/-
indol

78 g (0,20 mól), a fenti a/ lépésében leirt módon kapott termék 1 l diklór-metánnal készült oldatát 100 g mangán-dioxid jelenlétében 50 - 55 KHz frekvenciájú ultrahanggal 24 órán át besugározzuk. Utána az oxidálószer egy filtercelből készült szűrőrétegen kiszűrjük, az oldószeret ledesztilláljuk, és a kapott nyersterméket szililagélien kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és toluol 3 : 97 arányu elegyét használjuk. A tisztított indol viszkózus, borostyánsárga színű olaj, hozam: 72 g.

c/ lépés

(4R)-6-(2-Oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol

11,0 g (55 mmól), 20 %-os, ásványi olajjal készült kálium-hidrid-diszperzió 500 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenzióját 0°C hőmérsékleten tartjuk, és hozzáadjuk 20,0 g (52,4 mmól), a fenti b/ lépésben leirt módon kapott vegyület néhány ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. Az elegyet 40 percig keverjük, majd a hideg oldathoz hozzáadunk 16,0 ml (60,4 mmól) triizopropil-szilil-triflátot, és a reakcióelegyet további 2 órán át keverjük. Ezután hideg nátrium-hidrogén-karbonát-oldat-

ra öntjük, és a terméket diklór-metánba átrázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Az így kapott barnaszínű olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először hexánt, majd toluolt használunk. Az oszlopról kapott, szililezett termék világosbarna színű olaj, hozam: 26,4 g. Ezt az olajat 25 g (69 mmól) 2-tributil-sztannil-oxazollal együtt feloldjuk 500 ml acetonitrilben, a kapott oldathoz hozzáadunk 1,0 g tetrakis/(trifenil-foszfin)-palládiumot, és az elegyet 24 órán át nitrogén atmoszférában forraljuk. Ezután az acetonitril zömét csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott olajat feloldjuk 200 ml dietil-éterben, és az oldatot 1 %-os hidrogén-peroxid-oldattal mossuk. A szerves részt megsűrjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradék olajat szilikagélen kromatografáljuk, eluensként toluolt, majd etil-acetátot használunk. A kapott, kapcsolt terméket (24 g) feloldjuk 250 ml tetrahidrofuránban. Az oldathoz hozzáadunk 5 g bór-savat, majd 0°C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 75 ml 1 mólos, tetrahidrofurános tetrabutil-ammónium-fluorid-oldatot. 1 óra múlva az oldatot vízzel higitjuk, és diklór-metánnal kirázzuk. A diklór-metános részről az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk dietil-éterben, és a terméket átrázzuk vizes borkősav-oldatba (10 g borkősav 500 ml vízben). A vizes oldatot 1 mólos nátrium-hidroxid-oldattal meglugositjuk, és diklór-metánnal kirázzuk. A szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton megszáritjuk, és a diklór-metánt ledesztillál-

juk. A terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként először toluolt, majd etil-acetát és toluol 5 : 95 arányu elegyét használjuk. A kromatografált terméket izooktánnal eldörzsölve 6,30 g kristályos, cím szerinti vegyületet kapunk, op.: 77 - 79°C.

37. példa

(-)-(4R)-6-(5-Oxazolil)-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

a/ lépés

(2aR,4S)-6-(5-Oxazolil)-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-
-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol

4,4 g (8,0 mmól) (2aR,4S)-6-formil-1-tritil-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-1,2,2a,3,4,5-hexahidro-benz/cd/indol, 1,56 g (8,0 mmól) tozil-metil-izocianid és 1,1 g (8,0 mmól) kálium-karbonát 200 ml metanollal készült elegyét 16 órán át keverve forraljuk. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a kapott maradékot feloldjuk vízben. A vizes oldatot etil-acetáttal kirázzuk, a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott olajat feloldjuk 100 ml tetrahidrofurán és 50 ml 5 normál sósav elegyében. Az olajos anyag feloldódása után, a kapott oldatot 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyet etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Ezt követően a savas-vizes részt főlősleg-

ben vett ammónium-hidroxid-oldattal meglugositjuk, és a lugos elegyet etil-acetáttal kétszer kirázzuk. Ez utóbbi etil-acetátos részeket egyesítjük, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon olaj formájában 2,0 g nyers, cím szerinti vegyületet kapunk. Ezt az olajat flash-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon olaj formájában 1,1 g tisztított, cím szerinti vegyületet kapunk. MS, m/e = 349 (FD).

b/ lépés

(-)-(4R)-6-(5-Oxazolil)-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol

1,1 g (3,0 mmól), a fenti a/ lépésben leirt módon kapott vegyület és 1,05 g indol 50 ml tetrahidrofuránnal készült, lehűtött (0°C) oldatához hozzáadunk 720 mg (2,0 mmól) benzol-szeleninsav-anhidridet. A kapott oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatra öntjük. Az így kapott oldatot etil-acetáttal kirázzuk, és az etil-acetátos részt 2 mólos borkősav-oldattal kirázzuk. A borkősavas oldatot főlőslegben vett tömény ammónium-hidroxid-oldat segítségével meglugositjuk, és a kapott lugos elegyet etil-acetáttal kirázzuk. Ezt a szerves részt telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Így maradékként 1,0 g nyers, cím szerinti vegyületet kapunk. Ezt az anyagot flash-kro-

matográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként etil-acetátot használunk. Ily módon 800 mg cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet etil-acetát és hexán elegyből átkristályosítva 500 mg tisztított, cím szerinti vegyülethez jutunk, op.: 135 - 136°C. MS, m/e = 347 (FD).

Analízis a $C_{22}H_{25}N_3O$ képlet alapján:

számított: C: 76,05, H: 7,25, N: 12,10;

talált: C: 75,91, H: 7,41, N: 11,98.

Optikai forgatóképessége:

$[\alpha]_D = - 64,36^\circ$ (metanol).

Azt találtuk, hogy a jelen találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek szelektív affinitást (kötődési hajlamot) mutatnak az agy szerotonin (5-HT) receptorai iránt, és az egyéb receptorokhoz sokkal kevésbé kötődnek. A szerotonin receptorokhoz való szelektív kötődési képességük révén az (1) általános képletű vegyületeket olyan betegségek és állapotok kezelésére használhatjuk, amelyek szükségessé teszik, hogy a szerotonin receptorok, és különösen az 5-HT_{1A} és/vagy az 5-HT_{1D} receptorok működését befolyásoljuk, anélkül azonban, hogy a kevésbé szelektív hatóanyagokkal kapcsolatos mellékhatások fellépnének. A receptorok működésének ez a befolyásolása megnyilvánulhat a szerotonin hatás előidézésében (agonista hatóanyag esetében), vagy e hatás gátlásában (antagonista hatóanyag esetében). Ilyen betegségek és állapotok például a szorongás, depresszió, a fokozott gyomorsav-elválasztás, a mozgási betegségek, magas vérnyomás, hányinger, hányás, szexuális működési zavarok, a felis-

merőkéesség zavarai, az öregkori gyengeelméjűség, migrén és az ugynevezett fogyasztási rendellenességek, mint például az étvágy zavarai, alkoholizmus és a dohányzás. A fent említett állapotokat valamely (I) általános képletű vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható sójának a gyógyászati hatás kifejtéséhez szükséges mennyiségével kezelhetjük.

A jelen leírásban a "gyógyászati hatás kifejtéséhez szükséges mennyiség" kifejezés a jelen találmány szerinti vegyület olyan mennyiségét jelenti, amely mérsékelni képes az adott betegség (például a mozgásbetegségek vagy a hányás) kóros tüneteit. A jelen találmány szerinti vegyületek konkrét dózisa természetesen az adott eset körülményeitől függ, ilyenek például a kiválasztott hatóanyag, az adagolás módja, a kezelni kívánt állapot és más, hasonlóak. E vegyületek adagolásának módja többféle lehet, például orális (szájon át), rektális (végbélen át), transzdermális (bőrön át), szubkután (bőr alá), intravénás (vénába), intramuszkuláris (izomba) vagy intranazális (orrba). A jelen találmány szerinti hatóanyagoknak a megelőző kezelésre használt, tipikus egyszeri dózisa orális adagolás esetén testtömeg-kilogrammonként körülbelül 0,01 mg és körülbelül 50 mg közé esik. Az előnyös orális dózisok testtömeg-kilogrammonként körülbelül 0,01 és 3,0 mg között, ideális esetben pedig körülbelül 0,01 mg és körülbelül 0,1 mg között vannak. Ha a jelen találmány szerinti valamely vegyületet orálisan adagolunk, akkor szükséges lehet, hogy a hatóanyagot naponta több ízben, például körülbelül 8 óránként adjuk be. Egyszeri intravénás adagolás esetén a dózis testtömeg-kilogrammonként körülbelül 10 μ g és körülbelül 300 μ g között, és

előnyösen körülbelül 20 μg és körülbelül 50 μg között van.

Az (1) általános képletű vegyületeknek a szerotonin receptorokhoz való kötődési képessége kimutatása céljából az alábbi kísérleteket végezzük. E kísérletek azt szemléltetik, hogy az (1) általános képletű vegyületeket az olyan betegségek és állapotok (például a hányás és a mozgásbetegségek) kezelésére használhatjuk, amelyek esetében kívánatos, hogy a szerotonin receptorok működését befolyásoljuk.

A jelen találmány szerinti (1) általános képletű vegyületeknek a centrális (központi idegrendszerben levő) 5-HT_{1A} receptorokhoz való affinitását a Taylor és munkatársai által leírt /J. Pharmacol. Exp. Ther., 236, 118 - 125. (1986)/ kötődési vizsgálat módosított változatával határozzuk meg. A kötődési vizsgálatához használt membránokat 150 - 250 g testtömegű him Sprague-Dawley patkányokból nyerjük. Az állatokat fejük levágásával leöljük, agyukat gyorsan lefagyasztjuk, és az agy hippocampus nevű részét kimetsszük. A hippocampusokból vagy még aznap elkészítjük a membránpreparátumokat, vagy pedig a hippocampusokat a felhasználás napjáig (-70°C hőmérsékleten) lefagyasztva tároljuk. A membránpreparátumokat úgy állítjuk elő, hogy a szövetet egy Techmar Tissumizer homogenizátorban (65-ös kapcsolóállásban 15 másodpercig) negyvenszeres térfogatú jéghideg trisz(hidroximetil)-amino-metán-hidroklorid pufferban (50 mmólos, pH = 7,4, 22°C hőmérsékletű) homogenizáljuk, majd a homogenátot 39.800 x g gyorsulással 10 percig centrifugáljuk. Utána a kicentrifugált anyagot ugyanabban a pufferben újra szuszpendáljuk, majd a membránpreparátum kimosása céljából a

centrifugálást és az újabb szuszpendálást még háromszor megismételjük. Az endogén (a szervezetből származó) ligandumok eltávolításának elősegítése érdekében a második és harmadik mosás között az újra felsuszpendált membránpreparátumot 10 percig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk. Az utolsó mosás után kicentrifugált anyagot annyi 67 mmólos trisz(hidroxi-metil)-amino-metán-hidroklorid pufferban (pH = 7,4) szuszpendáljuk, hogy a szuszpenzió 200 µl térfogatu részlege 2 mg szövetet tartalmazzon (a szövet eredeti nedves tömegére számítva). Ezt a homogenátot a kötődési vizsgálat napjáig (-70°C hőmérsékleten) lefagyasztva tároljuk. A kötődési vizsgálatához használt valamennyi csőben a minta végső térfogata 800 µl, és a következőket tartalmazza: 50 mmól trisz(hidroxi-metil)-amino-metán-hidroklorid, 10 µmól pargilin, 3 mmól kalcium-klorid, 1,0 nanomól triciált 8-hidroxi-2-(di-n-propil-amino)-tetralin, a vizsgált hatóanyag megfelelő higitása és az újra felsuszpendált membránpreparátum olyan mennyisége, amely 2 mg szövetet tartalmaz (a szövet eredeti nedves tömegére számítva), a minta végső pH-ja: 7,4. A vizsgálati csöveket 10 percig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk, majd tartalmukat (0,5 %-os polietilén-iminnel előkezelt) GF/B szűrőkön gyorsan átszűrjük, és a szűrőket négyszer 1 ml jéghideg pufferral kimossuk. A szűrőkön maradt radioaktivitást folyadék-szcintillációs spektrometriával mennyiségileg mérjük. A triciált 8-hidroxi-2-(di-n-propil-amino)-tetralinnak az 5-HT_{1A} kötőhelyekhez való fajlagos kötődését úgy definiáljuk, hogy az a triciált 8-hidroxi-2-(di-n-propil-amino)-tetralinnak a 10 µmól szerotonin jelenlétében és távollétében megkötött mennyiségeinek a különbsége.

A különböző (1) általános képletű vegyületeknek a fent leírt rendszerben végzett vizsgálata során kapott eredményeket az alábbi I. táblázatban adjuk meg. Az I. táblázat első oszlopa tartalmazza a vizsgált vegyület előállítását szemléltető példa számát, a második oszlop pedig megadja a vizsgált vegyület nanomólos koncentrációban kifejezett, azon mennyiségét, amely 50 %-ban gátolni képes a triciált 8-hidroxi-2-(di-n-propil-amino)-tetralin kötődését (ezt IC_{50} -ként adjuk meg).

I. T Á B L Á Z A T

In vitro kötődés az 5-HT_{1A} receptorhoz

Példa száma	In vitro 5-HT _{1A} kötődés (IC_{50} , nanomól)
-------------	---

24	0,61
26	0,10
30	7,1
31	2,77
32	0,53
33	0,87
34	0,75
35	19,04

A jelen találmány szerinti (1) általános képletű vegyületeknek a centrális 5-HT_{1D} receptorokhoz való affinitását a Heuring és Peroutka által leírt /J. Neurosci., 7, 894. (1987)/ kötődési vizsgálat módosított változatával határozzuk meg. A vizsgálatokhoz szarvasmarhák agyát használjuk, amelyekből ki-metsszük a nucleus caudatus nevű részt, ezt -70°C hőmérsékleten befagyasztva tároljuk a kötődési vizsgálatokhoz használt membrán-preparátumok elkészítéséig. A membránpreparátumokat úgy állítjuk elő, hogy a szövetet egy Techmar Tissumizer homogenizátorban (65-ös kapcsolóállásban 15 másodpercig) negyvenszeres térfogatu jéghideg trisz(hidroximetil)-amino-metán-hidroklorid pufferban (50 mmólos, pH = 7,4, 22°C hőmérsékletű) homogenizáljuk, majd a homogenátot 39.800 x g gyorsulással 10 percig centrifugáljuk. Utána a kicentrifugált anyagot ugyanabban a pufferban újra szuszpendáljuk, majd a membránpreparátum kimosása céljából a centrifugálást és az újabb szuszpendálást még háromszor megismételjük. Az endogén szerotonin eltávolításának elősegítése érdekében a második és harmadik mosás között az újra felsuszpendált membránpreparátumot 10 percig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk. Az utolsó mosás után a kicentrifugált anyagot annyi trisz(hidroximetil)-amino-metán-hidroklorid pufferban szuszpendáljuk, hogy a szuszpenzió ml-enként 25 mg szövetet tartalmazzon (a szövet eredeti nedves tömegére számítva), ezt a szuszpenziót használjuk a kötődési vizsgálatához. A kötődési vizsgálatához használt valamennyi csőben a minta végső térfogata 800 µl, és a következőket tartal-

mazza: 50 mmól trisz(hidroxi-metil)-amino-metán-hidroklorid, 10 μ mól pargilin, 5,7 mmól aszkorbát, 3 mmól kalcium-klorid, 100 nanomól 8-hidroxi-2-(di-n-propil-amino)-tetralin (az 5-HT_{1A} receptorok telítésére), 100 nanomól mesulergin (az 5-HT_{1C} receptorok lekötésére), 1,7 - 1,9 nanomól triciált szerotonin, a vizsgált hatóanyag megfelelő hígítása, és az újra felszuszpendált membránpreparátum olyan mennyisége, amely 5 mg szövetet tartalmaz (a szövet eredeti nedves tömegére számítva), a minta végső pH-ja: 7,4. A vizsgálati csöveket 10 percig 37°C hőmérsékleten inkubáljuk, majd tartalmukat (0,5 %-os polietilén-iminnel előkezelt) GF/B szűrőkön gyorsan átszűrjük, és a szűrőket négyszer 1 ml jéghideg pufferral kimossuk. A szűrőkön maradt radioaktivitást folyadék-szcintillációs spektrometriával mennyiségileg mérjük. A triciált szerotoninnak az 5-HT_{1D} receptorokhoz való fajlagos kötődését úgy definiáljuk, hogy az a triciált szerotoninnak a 10 μ mól szerotonin jelenlétében és távollétében megkötött mennyiségeinek a különbsége.

A különböző (1) általános képletű vegyületeknek a fent leírt rendszerben végzett vizsgálata során kapott eredményeket az alábbi II. táblázatban adjuk meg. A II. táblázat első oszlopa tartalmazza a vizsgált vegyület előállítását szemléltető példa számát, a második oszlop pedig megadja a vizsgált vegyület nanomólos koncentrációban kifejezett, azon mennyiségét, amely 50 %-ban gátolni képes a triciált szerotonin kötődését (ezt IC₅₀-ként adjuk meg).

II. T Á B L Á Z A T

In vitro kötődés az 5-HT_{1D} receptorhoz

Példa száma	In vitro 5-HT _{1D} kötődés (IC ₅₀ , nanomól)

24	18,60
26	46,36
31	280
32	74,45
33	29,4
34	577

Egy további vizsgálatban azt határozzuk meg, milyen mértékben képesek bizonyos (1) általános képletű vegyületek in vivo körülmények között (az élő szervezetben) a szerotonin turnover (átalakulást) befolyásolni. A szerotonin turnover befolyásolásának jellemző adataként az 5-hidroxi-indol-ecetsav mint szerotonin metabolit (szervezetbeli átalakulási termék) mennyiségének csökkenését mérjük. A vizsgálatot az alábbi rendszerben végezzük.

Hím albino patkányoknak szubkután (bőr alá) vagy orálisan (szájon át) beadjuk a vizsgált vegyület vizes oldatát. Az oldat pH-ját az anyag szolubilizálásához szükséges értékre állítjuk. A vizsgált vegyületet nem tartalmazó kontrolloldatot hasonló módon adjuk be a kontrollállatoknak. 1 órával az anyag beadása után az állatok fejét levágjuk, agyukat teljes egészében kivesszük, és a vizsgálatig szárazjéggel lefagyasztva tároljuk. A teljes agyban az 5-hidroxi-indol-ecetsav koncentrációját a Fuller és Perry által leírt módon /A Buspiron és metabolitja, az 1-(2-pirimidinil)-piperazin hatása patkányokon az agy monoaminjaira és ezek metabolitjaira, J. Pharmacol. Exp. Ther., 248, 50 - 56. (1989)/, elektrokémiai detektálást alkalmazó folyadék-kromatográfiás módszerrel mérjük. E vizsgálat eredményeit a III. táblázatban foglaljuk össze.

A III. táblázat első oszlopában megadjuk a vizsgált vegyület előállítását szemléltető példa számát, a második és harmadik oszlopban pedig feltüntetjük azt az orális, illetve szubkután beadott, mg/kg egységekben megadott, legkisebb hatásos dózist, amely a kontrollhoz képest statisztikailag szignifikáns

- 93 -

módon (általában 15 - 20 %-kal) csökkenti az 5-hidroxi-indol-
-ecetsav koncentrációját.

III. T Á B L Á Z A T

A szerotonin turnover-re gyakorolt in vivo hatás

Példa száma	Legkisebb hatásos dózis (mg/kg)	
	szubkután	orális
31	1,0	1,0
33	0,3	>10
34	0,1	10
35	>1,0	

Bizonyos (1) általános képletű vegyületeknek a hányásra és a mozgásbetegségekre gyakorolt hatását közvetlen módon, az alábbi vizsgálati rendszerekben mérjük.

VIZSGÁLAT MACSKÁN

Vegyes törzsbeli, felnőtt nőstény macskákat úgy tartunk, hogy - a vizsgálat idejét kivéve - szabadon hozzáférjenek az élelemhez és a vízhez. A vizsgálati állatokat aszerint választjuk ki, hogy mutatnak-e öt kísérlet közül legalább kettőben hányási válaszreakciót, amikor egy - például a Crampton és munkatársai által leírt /Aviat. Space Environ. Med., 56, 462 - 465. (1985)/ mozgató berendezésben 30 percig forgatjuk őket (0,28 Hz, 17 fordulat/perc). A hányási válaszreakciók egyedi vizsgálatát legalább két hetes időbeli eltérésekkel végezzük, nehogy az állatok hozzászokjanak a mozgatási ingerre. A mozgatásra adott alap-válaszreakciót (a hányások gyakoriságát) a vizsgált vegyületekkel végzett kísérletek előtt és után, fiziológiás só-oldattal végzett előkezeléssel határozzuk meg. A vizsgált anyagot steril fiziológiás só-oldattal készült szubkután injekció formájában, 30 perccel a mozgatási vizsgálat előtt adjuk be az állatoknak. E vizsgálatok eredményét a IV. táblázatban adjuk meg.

IV. T Á B L Á Z A T

A mozgásbetegségek gátlása macskákön

Kezelés, il- letve példa száma	A vizsgált vegyület dózisa ($\mu\text{g/kg}$)	Hányást mu- tató macskák %-os aránya	A vizsgált egyed viselkedésének megváltozása
--------------------------------------	--	--	--

Fiziológiás

só-oldat	-	70	nincs
32.	10	70	nincs
32.	20	50	nincs
32.	40	0	nincs

Fiziológiás

só-oldat	-	60	nincs
37.	40	50	nincs
37.	160	30	nincs
37.	320	10	nincs

VIZSGÁLATOK GALAMBOKON

Vizsgálatokat végzünk körülbelül 460 - 650 g testtömegű (ez a szabadon táplálkozó állatok testtömegének 85 - 90 %-a) him White Carneau törzsbeli galambokkal is. A galambok - a vizsgálatok idejét kivéve - szabadon hozzáférhetnek a vízhez és osztrigahéj-darához, és naponta egyszer körülbelül 20 g szemes-takarmány alapu eleséget (Purina Pigeon Checkers) kapnak. Az állatok szobáját naponta reggel 6 óra és este 6 óra között világítjuk meg. Minden kísérletet a megvilágított időszakban végzünk el.

Az eredeti ketrecükben tartott galamboknak először 20 g Purina Pigeon Checkers tápot adunk. 5 perc múlva testtömegüket lemérjük, utána vénásan beadunk nekik 10 mg/kg ciszplatint (ciszplatina(II)-diammin-dikloridot; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), majd plexiüvegből készült megfigyelő ketrecekbe helyezzük őket. 45 perc múlva a mellizomba adott intramuszkuláris injekció formájában beadjuk a vizsgált anyagot vagy a vivőanyagot. A vizsgált vegyületet néhány csepp tejsav segítségével desztillált vízben oldjuk. Ezt követően 4,5 órán át megfigyeljük az állatokat, és megszámláljuk, hány galambra jött rá a hányás. E vizsgálat eredményeit az V. táblázatban adjuk meg.

V. T Á B L Á Z A T

A ciszplatinnal kiváltott hányás gátlása galambokon

Kezelés, illetve A vizsgált vegyület Galambok Hányást mutató
 példa száma dózisa (mg/kg) száma galambok %-os
 aránya

Vivőanyag	-	4	100
32.	0,64	4	50
32.	1,28	4	25

460 - 650 g testtömegű, him White Carneau galambokat (testtömegük a szabadon táplálkozó állatok testtömegének 85 - 90 %-a) úgy is vizsgálunk, hogy a hányást ciszplatinnal helyett ditolil-guanidinnel váltjuk ki. A galambok - a vizsgálatok idejét kivéve - szabadon hozzáférhetnek a vízhez és osztrigahéj-darához, és naponta egyszer körülbelül 20 g szemes-takarmány alapú eleséget (Purina Pigeon Checkers) kapnak. Az állatok szobáját naponta reggel 6 óra és este 6 óra között világítjuk meg. Minden kísérletet a megvilágított időszakban végzünk el.

Az eredeti ketrecükben tartott galamboknak először 20 g Purina Pigeon Checkers tápot adunk. 5 perc múlva testtömegüket

lemérjük, beadjuk nekik a vizsgált vegyület különböző dózisait, és visszatesszük őket az eredeti ketrecükbe. A vizsgált anyagokat néhány csepp tejsav segítségével vízben oldjuk. Az összes injekciót 1 ml/kg térfogatban a mellizomba adjuk be. 15 perccel később beadunk 5,6 mg/kg ditolil-guanidint, és az állatokat plexiüvegből készült megfigyelő ketrecekbe tesszük. 1 órával később a madarakat kivesszük a megfigyelő ketrecekből, és visszatesszük őket eredeti ketrecükbe. Megvizsgáljuk, hogy van-e a megfigyelő ketrecek padlóján kihányt eleség. A vizsgálat függő változója minden egyes dózis esetén azon madarak %-os aránya, amelyek biztosan kihányták az eleséget. E vizsgálat eredményeit a VI. táblázatban foglaljuk össze.

VI. T Á B L Á Z A T

A ditolil-guanidinnel kiváltott hányás gátlása galambokon

Kezelés, illetve A vizsgált vegyület Galambok Hányást mutató
példa száma dózisa (mg/kg) száma galambok %-os
aránya

Vivőanyag	-	4	100
32.	0,04	4	100
32.	0,08	4	50
32.	0,16	4	50
32.	0,32	4	0
31.	0,08	4	100
31.	0,16	4	75
31.	0,32	4	25
31.	0,64	4	25
31.	1,28	4	0
37.	0,16	4	100
37.	0,32	4	0
37.	0,64	4	0

Az I - VI. táblázat adatai azt mutatják, hogy az (1) általános képletű vegyületeket a hányás és a mozgásbetegségek kezelésére lehet használni. A jelen leírásban a "hányás" kifejezés jelenti egyrészt a tényleges hányást (a gyomor tartalmá-

nak tényleges visszaáramlását), másrészt az öklendezést (hányási mozgásokat a táplálék visszaáramlása nélkül). Ennek megfelelően, az (1) általános képletű vegyületekkel viasszaszoríthatjuk a hányingert keltő mozgásokra (mozgásbetegségek) vagy a különféle kémiai ingerekre, például a daganatellenes szerekre (például ciszplatin) vagy más pszichoaktív (a tudatra ható) anyagokra (például xilazin, fájdalomcsillapító szerek, altatószerek és dopaminerg anyagok) és más, hasonlókra adott hányási válaszreakciót.

A jelen találmány szerinti eljárás kiterjed a hányás és a mozgásbetegségek megelőző kezelésére is (vagyis arra az esetre, amikor egy (1) általános képletű vegyületet egy - ilyen állapotokra hajlamos emlősn - még az adott állapot tényleges bekövetkezése vagy ismételt előfordulása előtt használunk a hányás vagy a mozgásbetegségek kezelésére). Ilyen megelőző kezelést különösen akkor célszerű alkalmazni, ha egy beteg hajlamos a mozgásbetegségekre, és ha a beteg olyan hajóútra, autóútra vagy repülőútra készül, amely egyébként mozgásbetegség rohamot váltana ki a betegnél, vagy ha a beteget különféle, ismert módon hányást okozó, különféle kémiai ingerek (például rák kemoterápia, a rák sugárzásos kezelése, fájdalomcsillapító és altatószerek és más, hasonló) érhetik.

A jelen találmány szerinti vegyületekből, valamint a jelen találmány szerinti eljárásban alkalmazott vegyületekből előnyösen gyógyászati készítményeket állítunk elő, és ezeket adagoljuk. Így a jelen találmány tárgyát képezik továbbá az olyan gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként valamely (1)

általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák, egy vagy több, gyógyászatilag elfogadható vivőanyag, higitószer vagy töltőanyag kíséretében.

A jelen találmány szerinti gyógyászati készítményeket önmagában ismert módszerekkel, önmagában ismert és könnyen hozzáférhető összetevők felhasználásával állítjuk elő. A jelen találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítása során általában úgy járunk el, hogy a hatóanyagot összekeverjük egy töltőanyaggal, higitjuk egy töltőanyaggal, vagy a vivőanyagként szolgáló töltőanyagba - amely lehet kapszula, ostyatok vagy papírból vagy más anyagból készült tartály - belefoglaljuk a hatóanyagot. Ha a töltőanyag higitószerként szolgál, akkor ez lehet valamely szilárd, félszilárd vagy cseppfolyós halmazállapotú anyag, amelyet a hatóanyag vivőanyagaként, hordozóanyagaként vagy közegeként alkalmazunk. Így a készítmények formája lehet például kerek vagy szögletes tabletták, pilulák, porok, tasakok, ostyatokok, szörpök, szuszpenziók, emulziók, oldatok, szirupok, aeroszolok (szilárd vagy cseppfolyós halmazállapotú közegben), legfeljebb 10 tömeg% hatóanyagot tartalmazó kenőcsök, lágy vagy kemény zselatin kapszulák, kupok, steril, injektálható oldatok vagy sterilen lecsomagolható porok.

Az alkalmas töltőanyagok néhány példája, laktóz, dextróz, szacharóz, szorbit, mannit, keményítőfélék, gumiará-bikum, kalcium-foszfát, alginátok, tragakanta, zselatin, kalcium-szilikát, mikrokristályos cellulóz, polivinil-pirrolidon, cellulóz, víz, szirup és metil-cellulóz. Továbbá, a készítmények tartalmazhatnak csusztatószerkeket, mint például talkumot, magné-

zium-sztearátot vagy ásványi olajat; nedvesítőszereket, emulgeálószerket és szuszpendálószerket, konzerválószerket, mint például metil- és propil-hidroxi-benzoátokat, édesítőszereket és/vagy izesítőszereket. A jelen találmány szerinti készítményeket a gyógyszerkészítésben szokásos, önmagában ismert módszerekkel elkészíthetjük olyan formában, hogy belőlük a hatóanyag a betegnek való beadás után gyorsan, fokozatosan vagy elnyújtva szabaduljon fel.

A készítményeket előnyösen egységnyi dózist tartalmazó formában állítjuk elő, ahol valamennyi ilyen dózis körülbelül 0,5 mg és körülbelül 50 mg közötti, és szokásosabb módon körülbelül 1 mg és körülbelül 10 mg közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaz. Az "egységnyi dózist tartalmazó forma" kifejezés olyan, fizikailag megkülönböztethető egységeket jelent, amelyek alkalmasak arra, hogy embernek és más emlősöknek egyszeri dózisként beadjuk azokat, ahol minden ilyen egység - egy alkalmas gyógyászati töltőanyag kíséretében - a hatóanyag előre meghatározott, olyan mennyiségét tartalmazza, amely kiváltja a kívánt gyógyászati hatást.

A találmány szerinti készítményeket az alábbiakban - a találmány oltalmi körének szűkitése nélkül - példákkal szemléltetjük.

1. készítmény-példa

A mozgásbetegségek kezelésére használható, kemény zselatin kapszulákat az alábbi összetevők felhasználásával készítünk el:

	Mennyiség (mg/kapszula)

(-)-6-(2-oxazolil)-4-(di-n-propil- -amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz- /cd/indol	25
keményítő, szárított	425
magnézium-sztearát	10

Összesen	460 mg.

A fenti összetevőket összekeverjük, és 460 mg tömegű részleteit kemény zselatin kapszulákba töltjük.

2. készítmény-példa

Egy tablettá formájú készítményt az alábbi összetevők felhasználásával állítunk elő:

Mennyiség (mg/tabletta)

(±)-6-/5-(2-metil-tetrazolil)/-4-(di- -n-propil-amino)-1,3,4,5-tetrahidro- -benz/cd/indol	25
cellulóz, mikrokristályos	625
kolloid szilícium-dioxid	10
sztearinsav	5

Az összetevőket összekeverjük, és 665 mg egyedi tömegű tablettákká préseljük.

3. készítmény-példa

Egy száraz por formájú, a hányás kezelésére alkalmas, belélegeztetésre szánt készítményt az alábbi összetevők felhasználásával állítunk elő:

	Tömeg %

(±)-6-(5-izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)- -1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol	5
laktóz	95

A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal, és a keveréket betöltjük a száraz por belélegeztetésére alkalmas készülékbe.

4. készítmény-példa

Egyenként 60 mg hatóanyagot tartalmazó, a hányás kezelésére szánt tablettákat az alábbi összetevők felhasználásával állítunk elő:

(+)-6-(2-pirazolil)-4-(di-n-propil-amino)-	
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol	60 mg
keményítő	45 mg
mikrokristályos cellulóz	35 mg
polivinil-pirrolidon (10 %-os, vizes oldat)	4 mg
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
talkum	1 mg
Összesen	-----
	150 mg

A hatóanyagot, keményítőt és a cellulózt átnyomjuk egy amerikai szabvány szerinti, 20 mesh nyílásméretű szitán, és alaposan összekeverjük. A kapott porhoz hozzákeverjük a polivinil-pirrolidon oldatát, és a kapott elegyet átnyomjuk egy amerikai szabvány szerinti, 4 mesh nyílásméretű szitán. Az így kapott granulátumot 50 - 60°C hőmérsékleten megszárítjuk, majd átnyomjuk egy amerikai szabvány szerinti, 16 mesh nyílásméretű szitán. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, a magnézium-sztearátot és a talkumot átnyomjuk egy amerikai szabvány szerinti, 30 mesh nyílásméretű szitán, majd hozzáadjuk azokat a granulátumhoz, és összekeverés után a kapott keveréket 150 mg egyedi tömegű tablettákká préseljük.

5. készítmény-példa

A mozgásbetegségek kezelésére alkalmas, 20 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákba az alábbi összetevőket töltjük:

(±)-6-(5-oxadiazolil)-4-(dimetil-amino)-	
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol	20 mg
keményítő	169 mg
magnézium-sztearát	1 mg

Összesen	190 mg.

A hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és a magnézium-sztearátot összekeverjük, átnyomjuk egy amerikai szabvány szerinti 20 mesh nyílásméretű szitán, és a keveréket 190 mg-onként kemény zselatin kapszulákba töltjük.

6. készítmény-példa

225 mg hatóanyagot tartalmazó kupokat az alábbi összetevőkből készítünk:

(+) -6-(2-tetrazolil)-4-(di-n-propil-amino)-	
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol	225 mg
telített zsírsav-gliceridek	2000 mg-ig.

A hatóanyagot átnyomjuk egy amerikai szabvány szerinti 60 mesh nyílásméretű szitán, majd az előzőleg a szükséges

legkisebb mértékű melegítés segítségével megolvasztott, telített zsírsav-gliceridekben szuszpendáljuk. Ezután a keveréket 2 g névleges befogadóképességű öntőformákba öntjük, majd hagyjuk kihűlni.

7. készítmény-példa

A hányás kezelésére alkalmas, 5 ml térfogatban 50 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenziókat az alábbi összetevőkből készítünk:

(±)-6-(2-tiazolil)-4-(di-n-propil-amino)-	
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol	50 mg
xantángyanta	4 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz (11 %) és	
mikrokristályos cellulóz (89 %)	50 mg
szacharóz	1,75 g
nátrium-benzoát	10 mg
izesítőszer	a szükséges mennyiség
színezőanyag	a szükséges mennyiség
tisztított víz	5 ml térfogatig.

A hatóanyagot, szacharózt és xantángyantát összekeverjük, és átnyomjuk egy 10 mesh nyílásméretű szitán. Utána a keverékhez hozzákeverjük a mikrokristályos cellulóz és nátrium-karboxi-metil-cellulóz vízzel előre elkészített oldatát. A nátrium-benzoátot, az izesítőszert és a színezőanyagot kevés vízzel hígítjuk, és keverés közben hozzáadjuk a fenti keverékhez. Végül

a kívánt térfogat eléréséig vizet adunk a készítményhez.

8. készítmény-példa

A mozgásbetegségek kezelésére használható, 50 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákba az alábbi összetevőket töltjük:

(+)-6-(5-izoxazolil)-4-(dimetil-amino)-	
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol	50 mg
keményítő	507 mg
magnézium-sztearát	3 mg

Összesen	560 mg.

A hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és a magnézium-sztearátot összekeverjük, és átnyomjuk egy amerikai szabvány szerinti 20 mesh nyílásméretű szitán, és a keveréket kemény zselatin kapszulákba töltjük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás emlősökön a hányás és a mozgásbetegségek kezelésére, azzal j e l l e m e z v e, hogy az e célra használt (1) általános képletű, ahol

- R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos alkenilcsoport, ciklopropil-metil-csoport, arilcsoporttal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-(CH_2)_nS(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)R^4$ vagy $-(CH_2)_nC(O)NR^5R^6$ általános képletű csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropil-metil-csoport vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy aminocsoportot védő csoport;
- n jelentése 1, 2, 3 vagy 4;
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy fenilcsoport;
- R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogyha R^5 és R^6 közül az egyiknek a jelentése cikloalkilcsoport, akkor a másiknak a jelentése hidrogénatom;

HET jelentése egy aromás, 5- vagy 6-tagu heterociklusos gyűrűből leszármaztatható csoport, amely gyűrű 1-3, egymásközt azonos vagy egymástól eltérő heteroatomot, például kénatomot, oxigénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmaz, azzal a megkötéssel, hogy a 6-tagu heterociklusos gyűrű csak szénatomo(ka)t és nitrogénatomo(ka)t tartalmazhat, továbbá azzal a megkötéssel, hogy az 5-tagu heterociklusos gyűrű nem tartalmazhat 1-nél több oxigénatomot vagy kénatomot, és egyidejűleg nem tartalmazhat oxigénatomot és kénatomot; vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját önmagában ismert módszerrel állítjuk elő.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (1) általános képletű vegyületek alkalmazására, ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül 1-3 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan (1) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazására, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom.

4. Az 1 - 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (1) általános képletű vegyületek alkalmazására, ahol

HET jelentése izoxazolilcsoport, oxazolilcsoport, pirazolilcsoport vagy oxadiazolilcsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás például:

(+)-(4S)-6-(3-izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(5-izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(±)-6-(3-pirazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(4-pirazolil)-4-(dimetil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(4-piridil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(±)-6-(2-piridil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(2-tiazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(5-tiazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(2-oxadiazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(5-izoxazolil)-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(3-izoxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(3-pirazolil)-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(3-pirazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(3-fenil-oxadiazol-5-il)-4-(di-n-propil-amino)-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(2-oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(5-oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol,

(-)-(4R)-6-(5-oxazolil)-4-/di-(ciklopropil-metil)-amino/-
-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/indol;

és ezek gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazására.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás (-)-(4R)-6-(2-
-oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/-
indol és gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazására.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás (-)-(4R)-6-(5-
-oxazolil)-4-(di-n-propil-amino)-1,3,4,5-tetrahidro-benz/cd/-
indol és gyógyászatilag elfogadható sói alkalmazására.

8. Az 5. igénypont szerinti eljárás (-)-(4R)-6-(5-
-oxazolil)-4-/di-(-ciklopropil-metil)-amino)-1,3,4,5-tetra-
hidro-benz/cd/indol és gyógyászatilag elfogadható sói alkalma-
zására.

9. Gyógyászati készítmény a hányás vagy a mozgásbe-
tegségek kezelésére, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként va-
lamely, az 1 - 8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy
gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, egy vagy több,

gyógyászatiilag elfogadható vivőanyag, hígítószer vagy töltőanyag kíséretében.

10. Eljárás a hányás vagy a mozgásbetegségek kezelésére használható gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1 - 8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy ennek gyógyászatiilag elfogadható sóját egy vagy több, gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal, hígítószerrel vagy töltőanyaggal összekeverünk, és alkalmas gyógyszerformává alakítunk.

11. Eljárás az (1) általános képletű, ahol
- R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos alkenilcsoport, ciklopropil-metil-csoport, arilcsoporttal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-(CH_2)_nS(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)R^4$ vagy $-(CH_2)_nC(O)NR^5R^6$ általános képletű csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropil-metil-csoport vagy 3-4 szénatomos alkenilcsoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy aminocsoportot védő csoport;
- n jelentése 1, 2, 3 vagy 4;
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal helyettesített, 1-4 szénatomos alkil-

csoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy fenilcsoport;

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogyha R^5 és R^6 közül az egyiknek a jelentése cikloalkilcsoport, akkor a másiknak a jelentése hidrogénatom;

HET jelentése tetrazolilcsoport vagy helyettesített tetrazolilcsoport;

vegyületek és ezek gyógyászatilag elfogadható sói előállítására, azzal jellemezve, hogy

a)

valamely (2) általános képletű, ahol

R^1 és R^2 jelentése a fenti;

Z jelentése aminocsoportot védő csoport; és

M jelentése fématomot tartalmazó csoport,

4-amino-6-metallo-tetrahidro-benz/cd/indol-származékot egy (4) általános képletű, ahol

HET jelentése a fenti, és

L jelentése lehasadó csoport,

heterociklusos vegyülettel reagáltatunk, és így olyan (1)

általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

R^3 jelentése aminocsoportot védő csoport;

b)

valamely (1) általános képletű, ahol

HET, R^1 és R^2 jelentése a fenti, és

R^3 jelentése aminocsoportot védő csoport,

vegyületről a védőcsoportot lehasítjuk, és így olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom;

c)

valamely (41) általános képletű, ahol

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti, és

X jelentése halogénatom,

4-amino-6-halogén-tetrahidro-benz/cd/indol-származékot egy M-HET

általános képletű, ahol

HET jelentése a fenti, és

M jelentése litiumatom, magnéziumatom, cinkatom, ónatom, higanyatom vagy boronsavcsoport,

szerves fémvegyülettel reagáltatunk;

d)

valamely (41) általános képletű, ahol

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti, és

X jelentése halogénatom,

4-amino-6-halogén-tetrahidro-benz/cd/indol-származékot egy katalizátor jelenlétében egy H-HET általános képletű, ahol

HET jelentése a fenti, és

H jelentése hidrogénatom,

vegyülettel reagáltatunk;

e)

valamely (42) általános képletű, ahol

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

nitritelt egy aziddal reagáltatunk, és így olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

HET jelentése tetrazolilcsoport;

f)

valamely (43) általános képletű, ahol

R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

vegyületet egy aziddal reagáltatunk, és így olyan (1) általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol

HET jelentése tetrazolilcsoport;

g)

valamely (5) általános képletű, ahol

HET, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

vegyületet oxidálunk, és így (1) általános képletű vegyületet állítunk elő; vagy

h)

valamely (1) általános képletű, ahol

HET, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

vegyületet egy gyógyászatilag elfogadható, szerves vagy szervetlen savval reagáltatunk, és így a szóbanforgó vegyület gyógyászatilag elfogadható sóját állítjuk elő.

12. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (1) általános képletű, ahol R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos alkenilcsoport, ciklopropil-metil-csoport, arilcsoporttal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-(CH_2)_nS(1-4 \text{ szénatomos alkil})$, $-C(O)R^4$ vagy $-(CH_2)_nC(O)NR^5R^6$ általános képletű csoport;

- R^2 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, ciklopropil-metil-csoport vagy 3-4 szénatomos alkenil-csoport;
- R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy aminocsoportot védő csoport;
- n jelentése 1, 2, 3 vagy 4;
- R^4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal helyettesített, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport vagy fenilcsoport;
- R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 5-8 szénatomos cikloalkilcsoport, azzal a megkötéssel, hogyha R^5 és R^6 közül az egyiknek a jelentése cikloalkilcsoport, akkor a másiknak a jelentése hidrogénatom;
- HET jelentése tetrazolilcsoport vagy helyettesített tetrazolilcsoport;

vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját egy vagy több, gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal, hígítószerrel vagy töltőanyaggal összekeverünk, és alkalmas gyógyszerformává alakítunk.

Buzsákné Nagy Zsuzsa
+ 31 rajzoldat

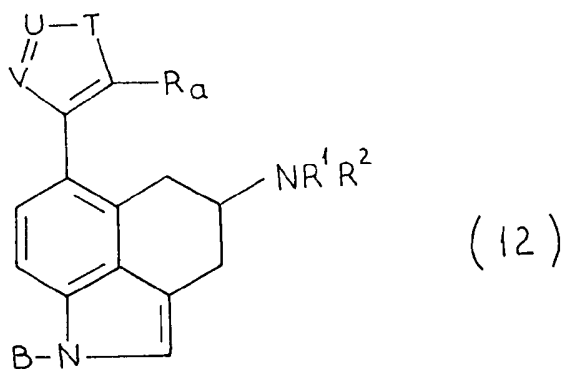
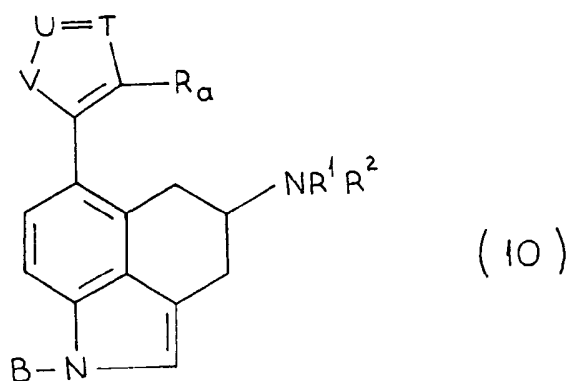
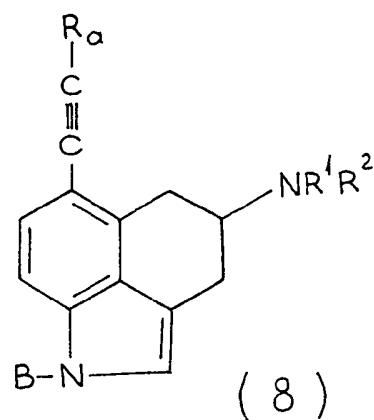
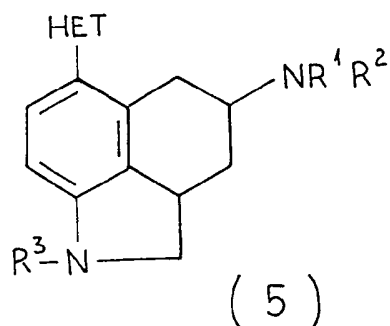
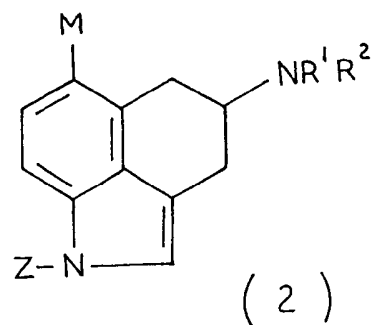
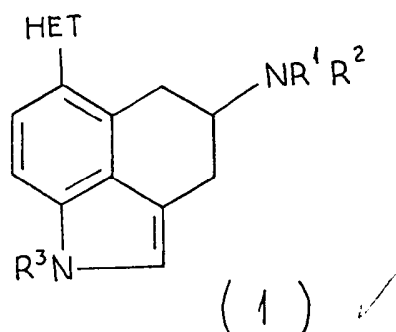
A meghatalmazott
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.C. & K. Budapesti Vezetékesi
Szabványügyi Hivatalban
H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

2769/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

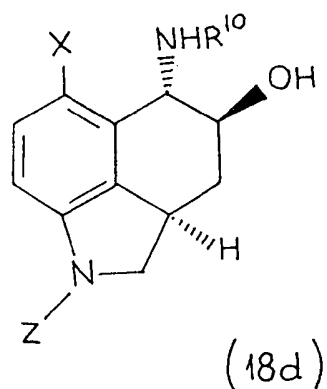
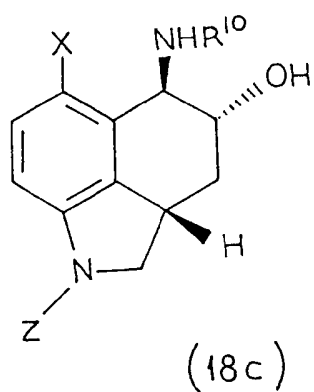
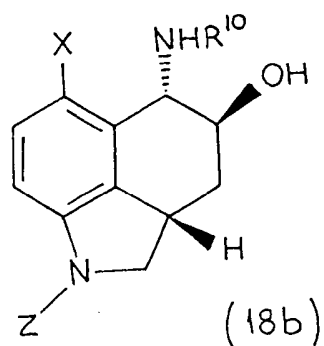
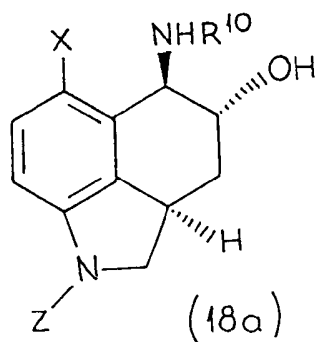
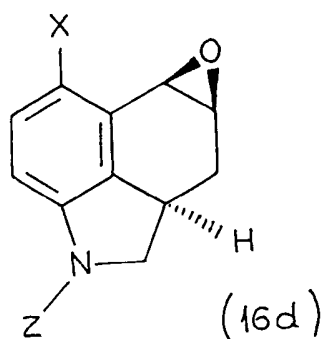
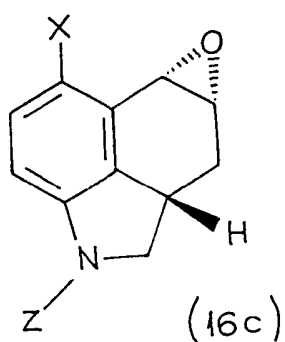
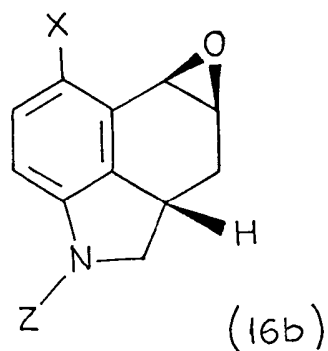
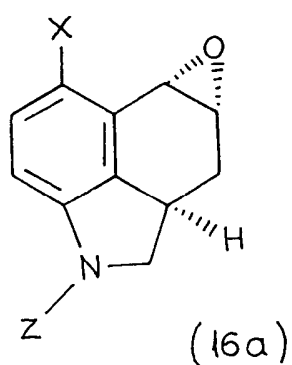
66076

31/1



ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & A. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda Ltd.
H-1065 Budapest, Dózsa Gy. u. 10.
Telefon: 153-5733, Fax: 153-3664

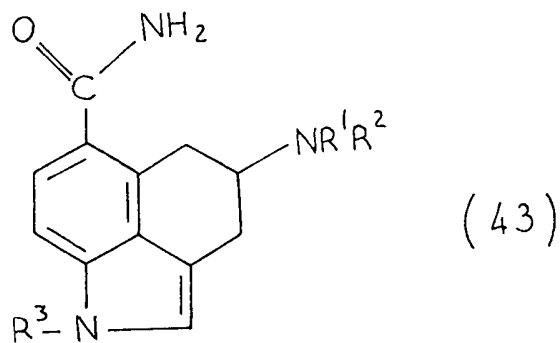
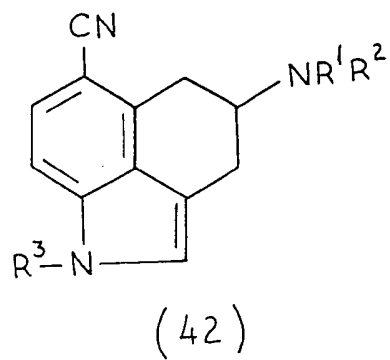
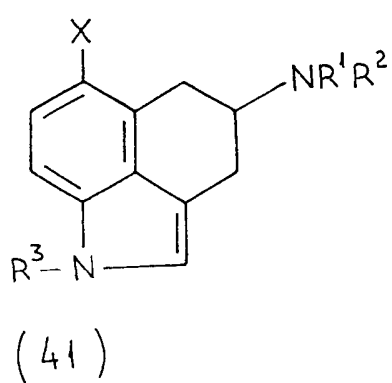
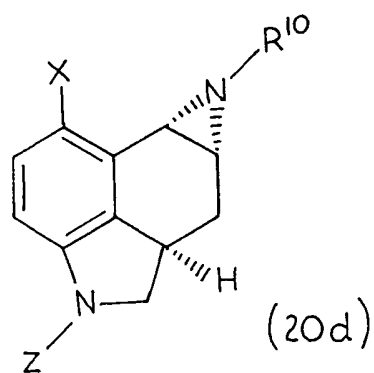
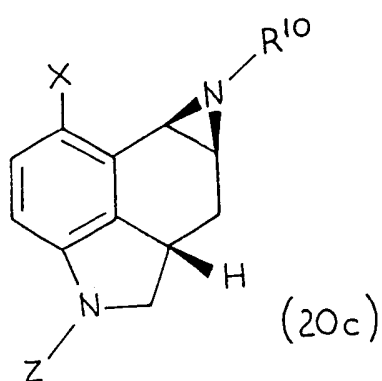
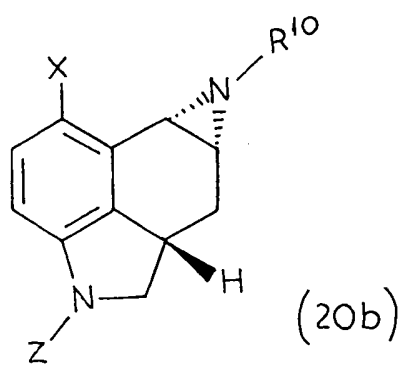
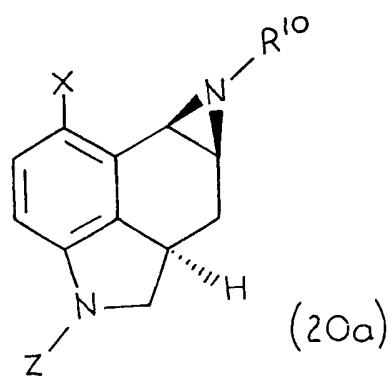
31/2



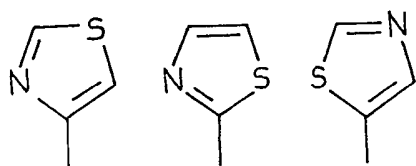
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1069 Budapest, Főv. körút u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664



31/3

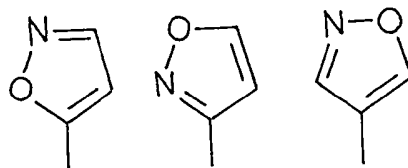


31/4



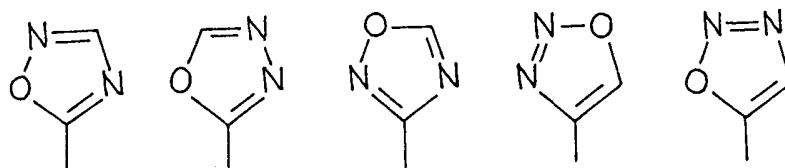
(a) (b) (c)

Tiazolilcsoportok



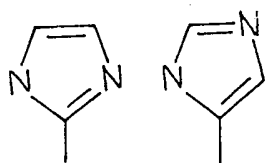
(d) (e) (f)

Izoxazolilcsoportok



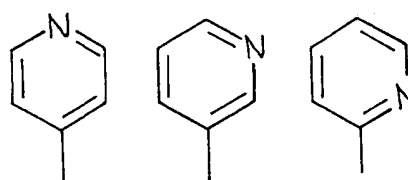
(g) (h) (i) (j) (k)

Oxadiazolilcsoportok



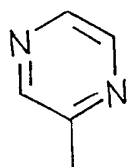
(l) (m)

Imidazolilcsoportok



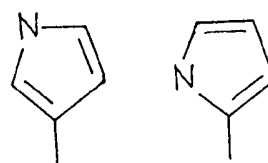
(n) (o) (p)

Piridilcsoportok



(q)

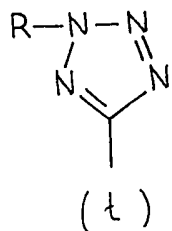
Pirazinilcsoport



(r) (s)

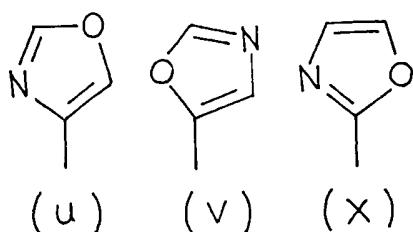
Pirrolilcsoportok

31/5

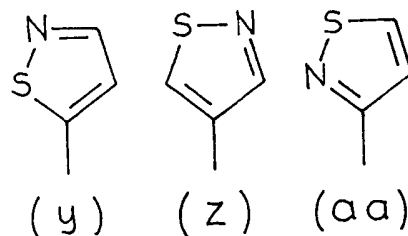


ahol R jelentése hidrogénatom,
1-3 szénatomos alkilcsoport
vagy fenilcsoport

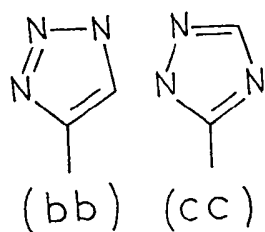
Tetrazolilcsoport



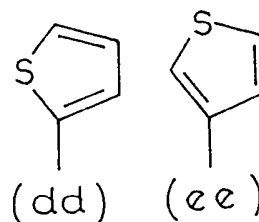
Oxazolilcsoportok



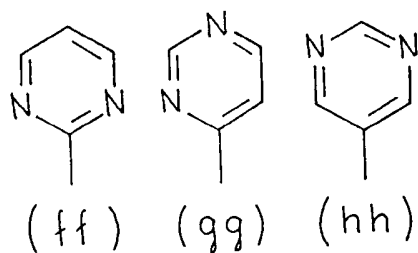
Izotiazolilcsoportok



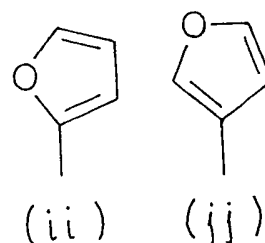
Triazolilcsoportok



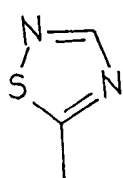
Tienilcsoportok



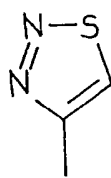
Pirimidinilcsoportok



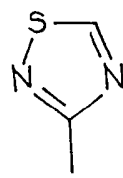
Furilcsoportok



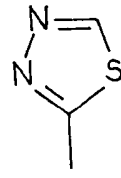
(kk)



(ll)



(mm)

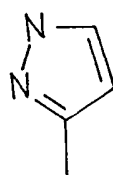


(nn)



(oo)

Tiadiazolilcsoportok

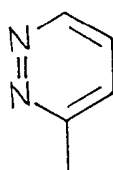


(pp)

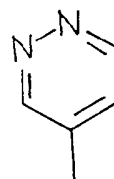


(qq)

Pirazolilcsoportok



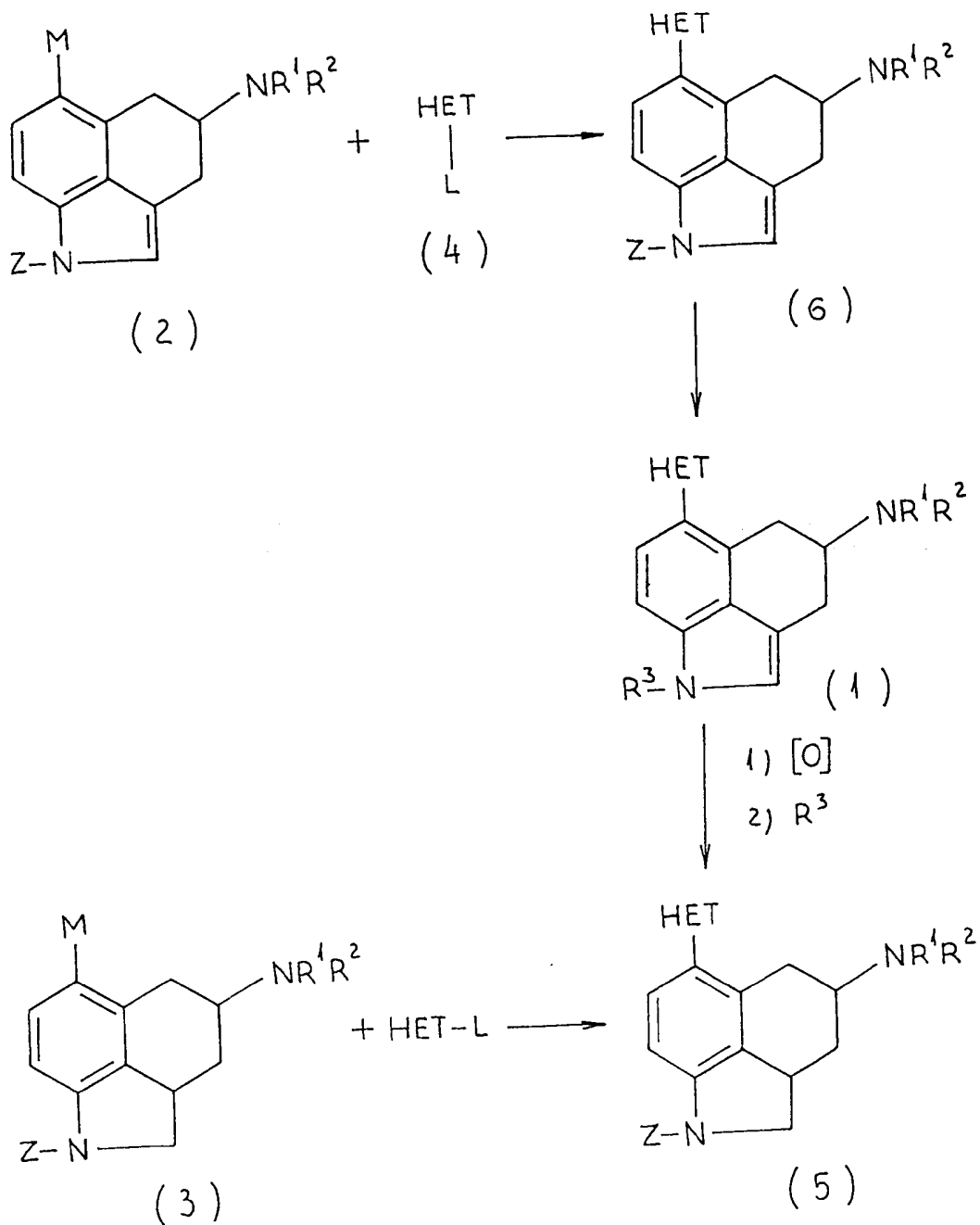
(rr)



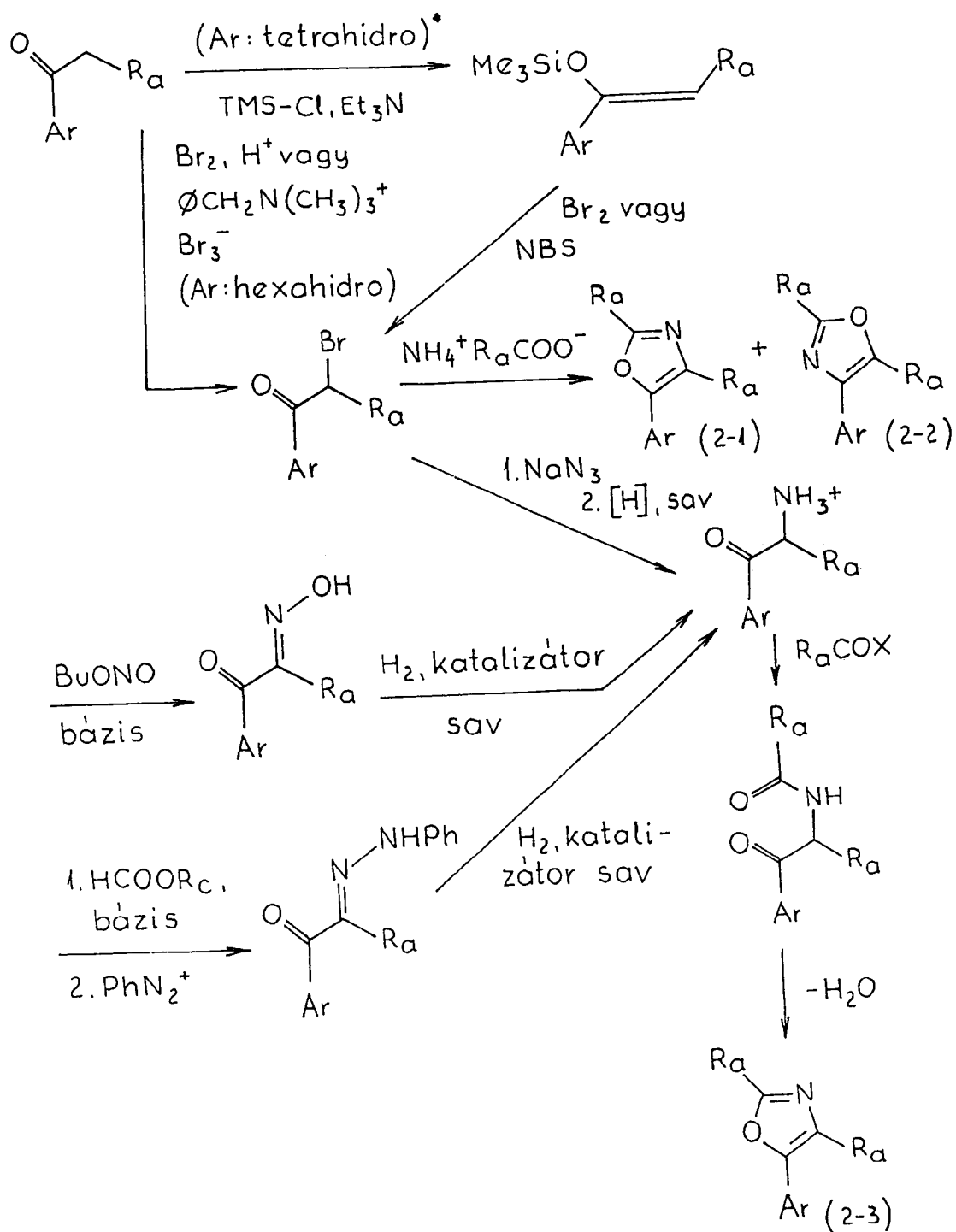
(ss)

Piridazinilcsoportok

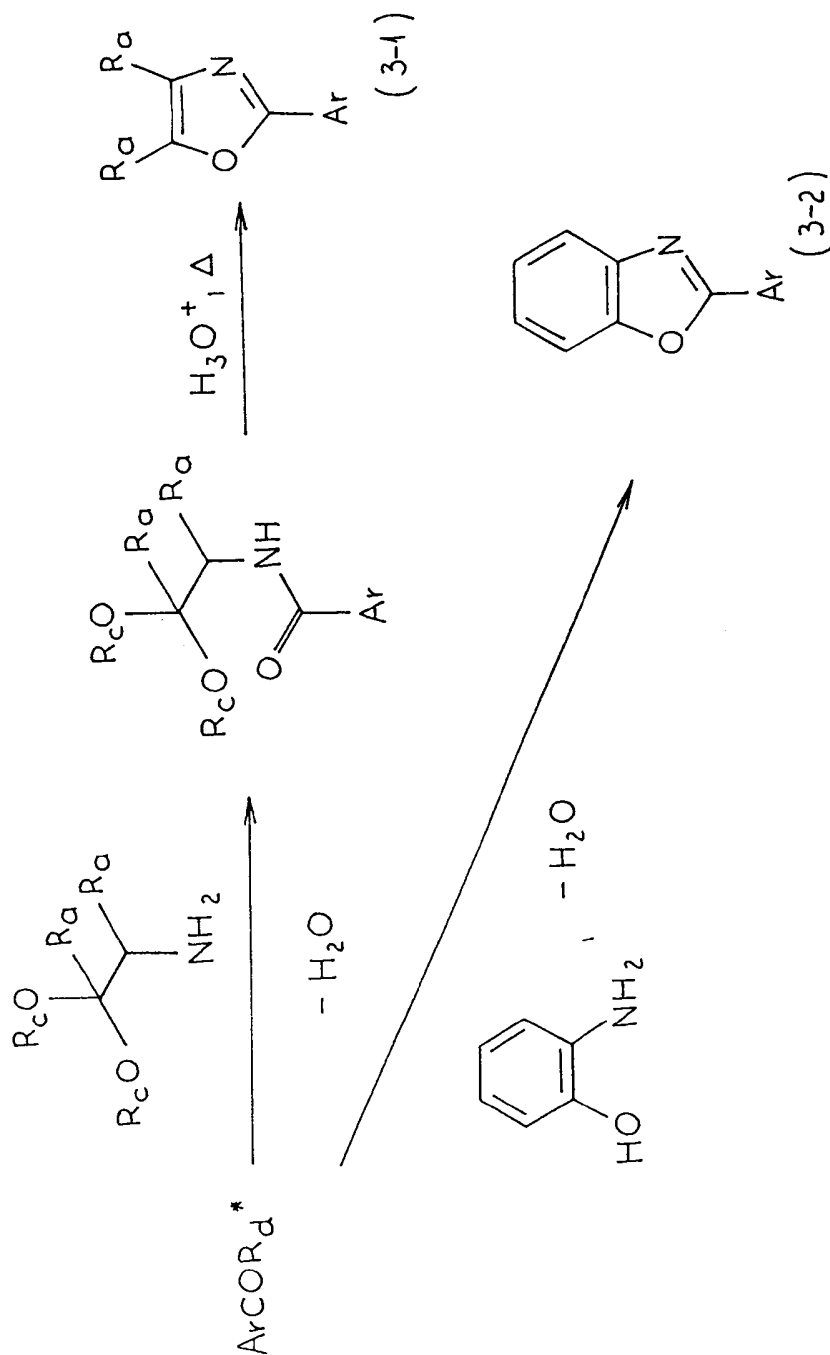
31/7

A-reakcióvázlat

B-reakcióvázlat



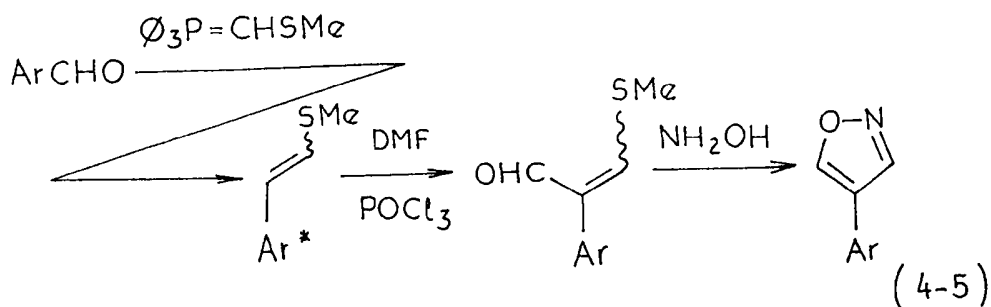
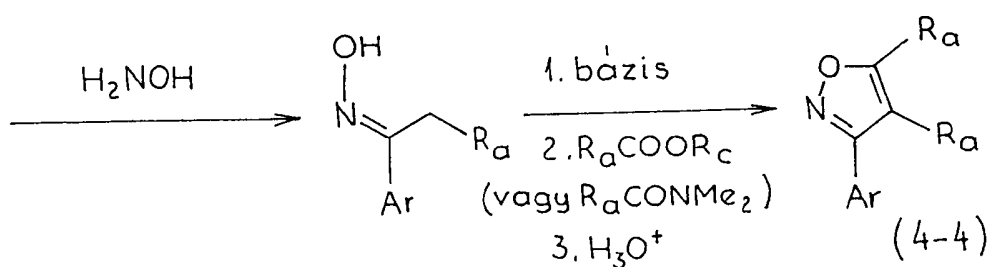
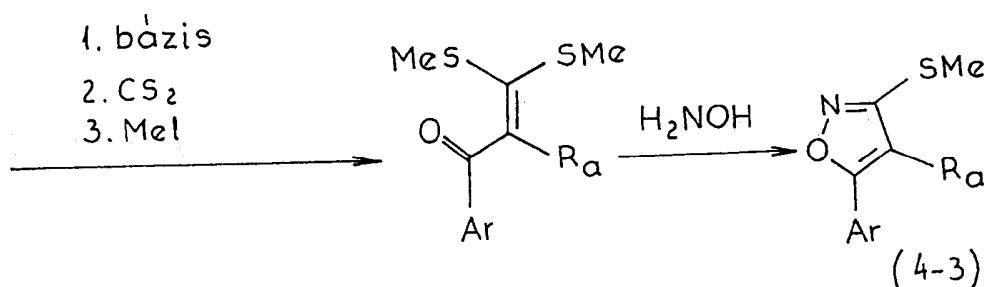
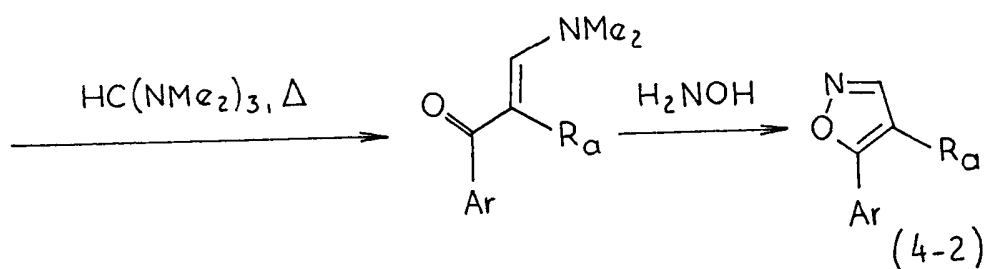
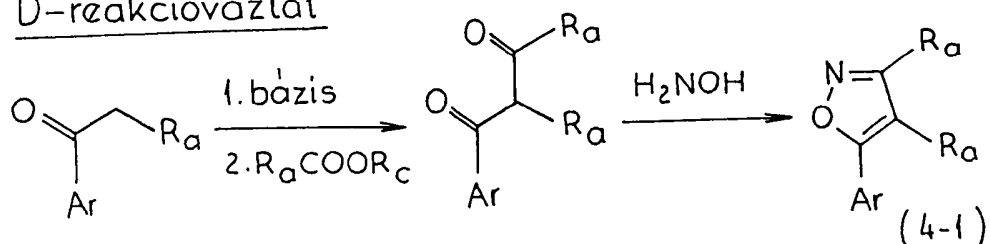
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Széchenyi u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664



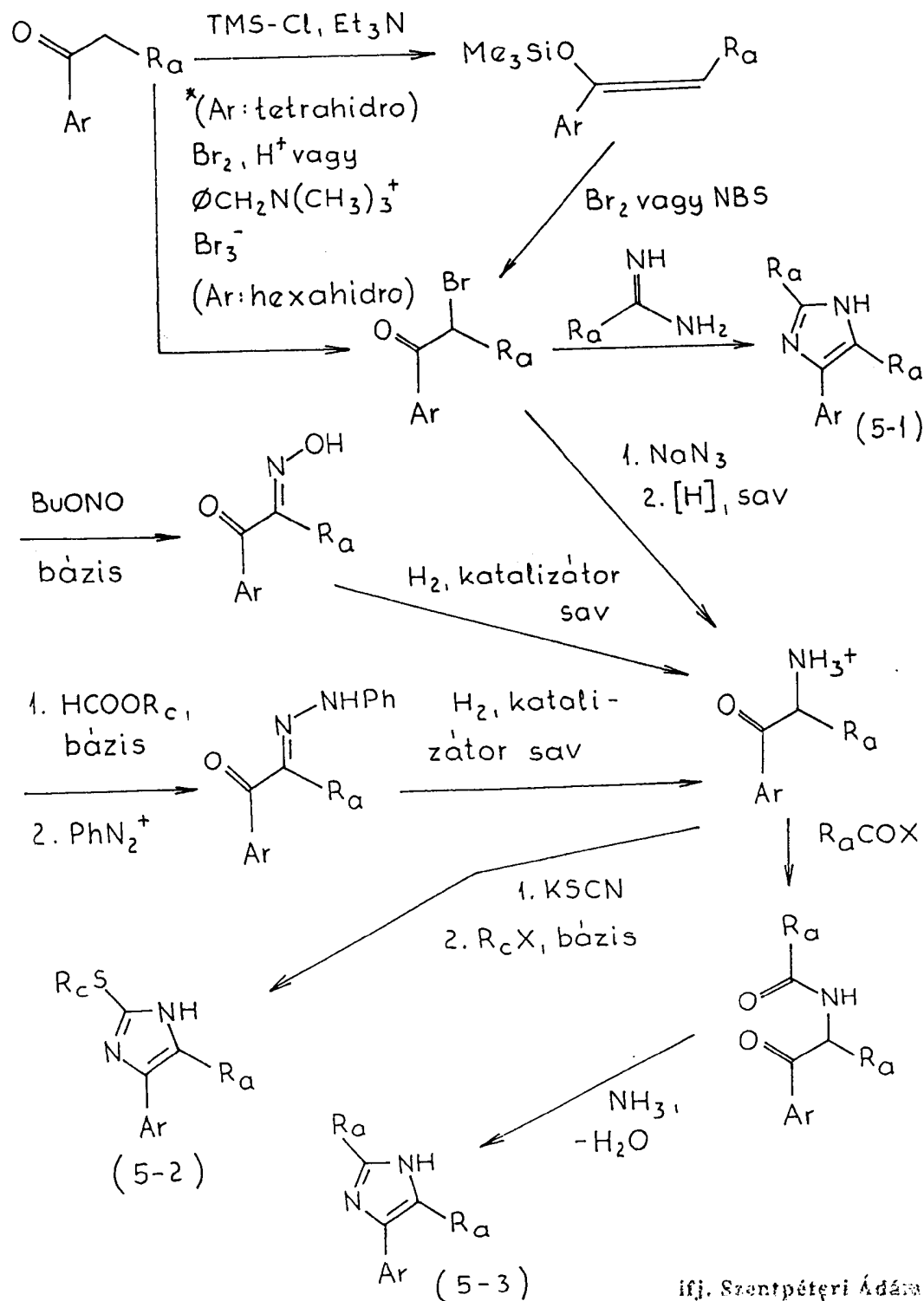
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Vezetésközl
Neszedőipari Társaságtól
H-1066 Budapest, Mátyásföldi u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

31/10

D-reakcióvázlat

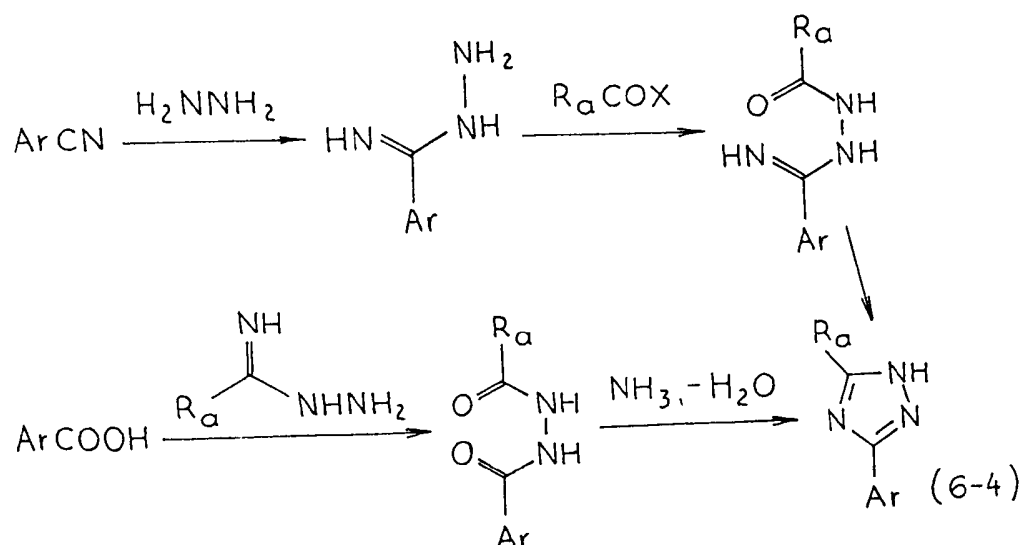
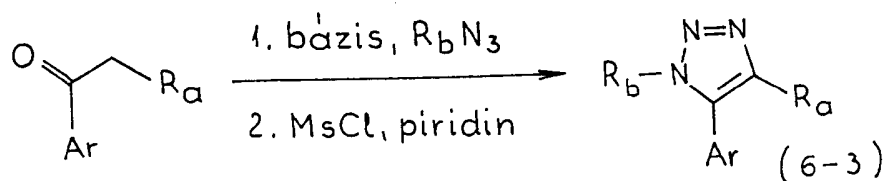
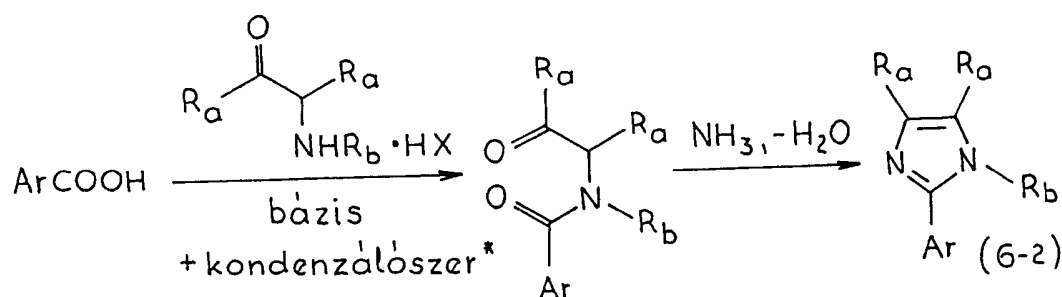
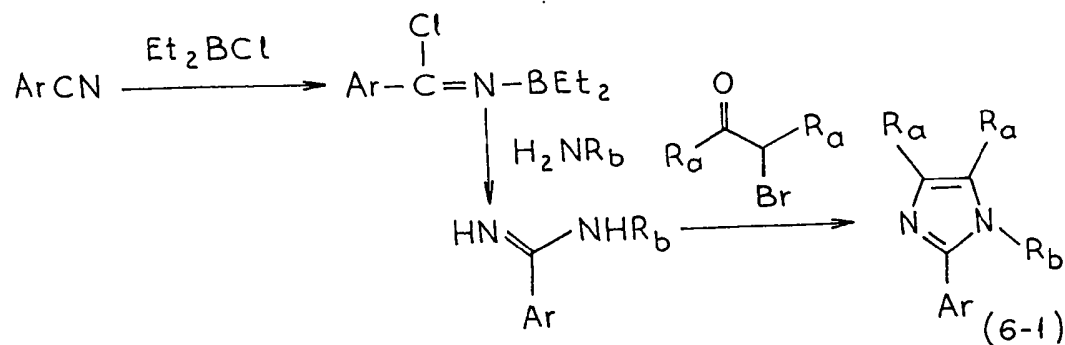


E-reakcióvázlat

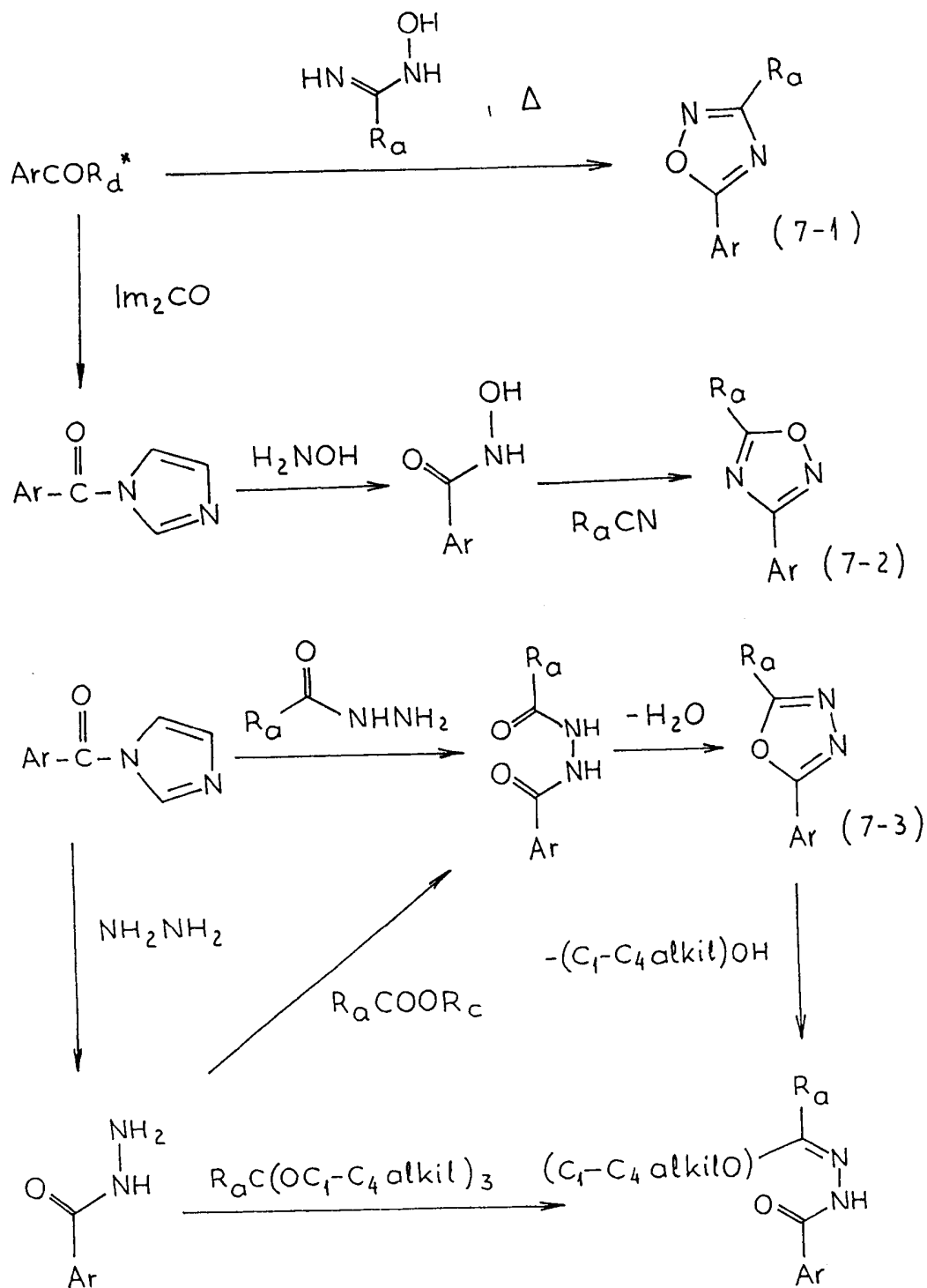


31/12

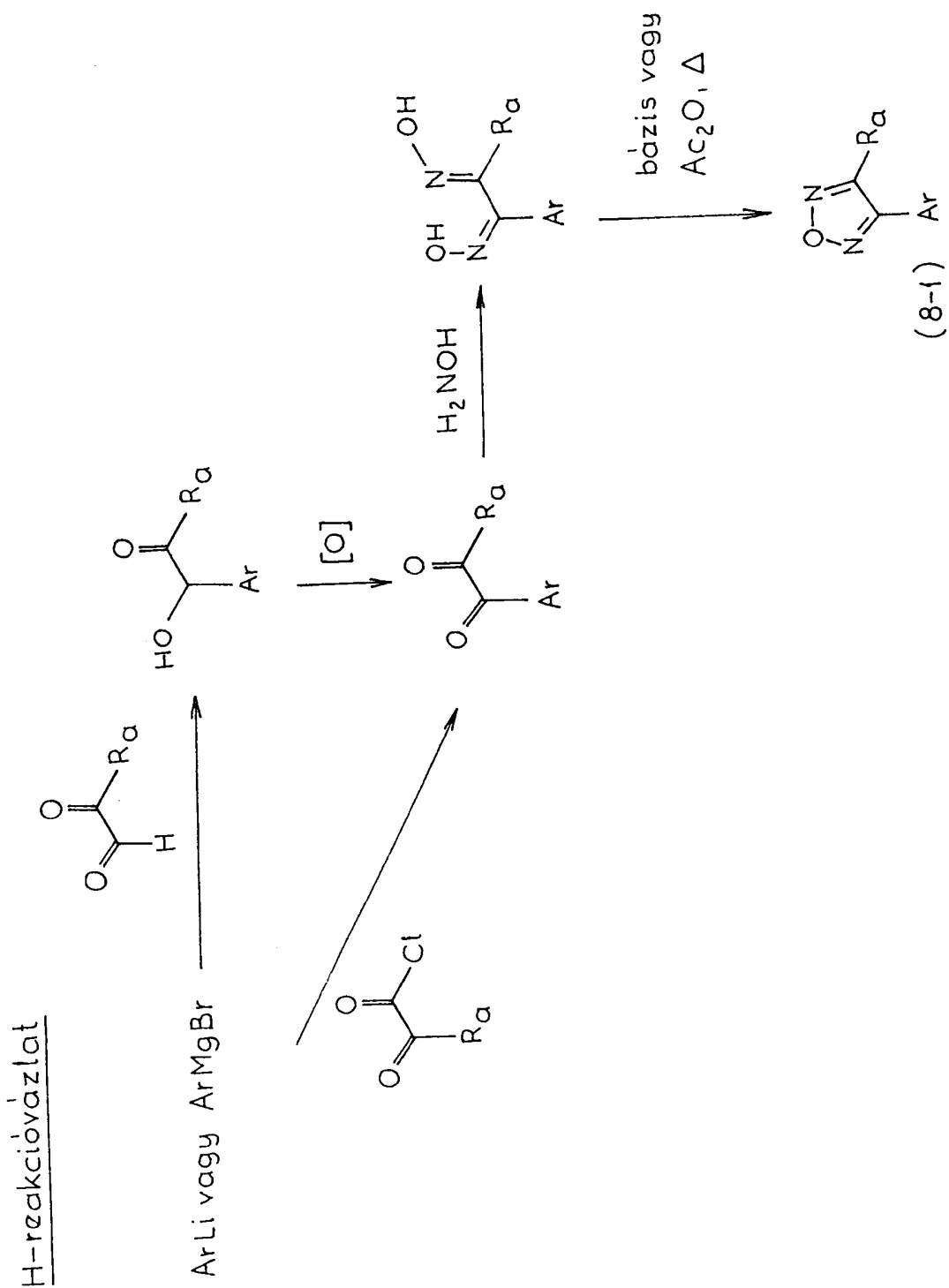
F-reakcióvázlat



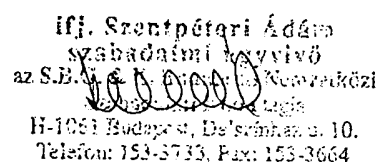
G-reakcióvázlat



31/14

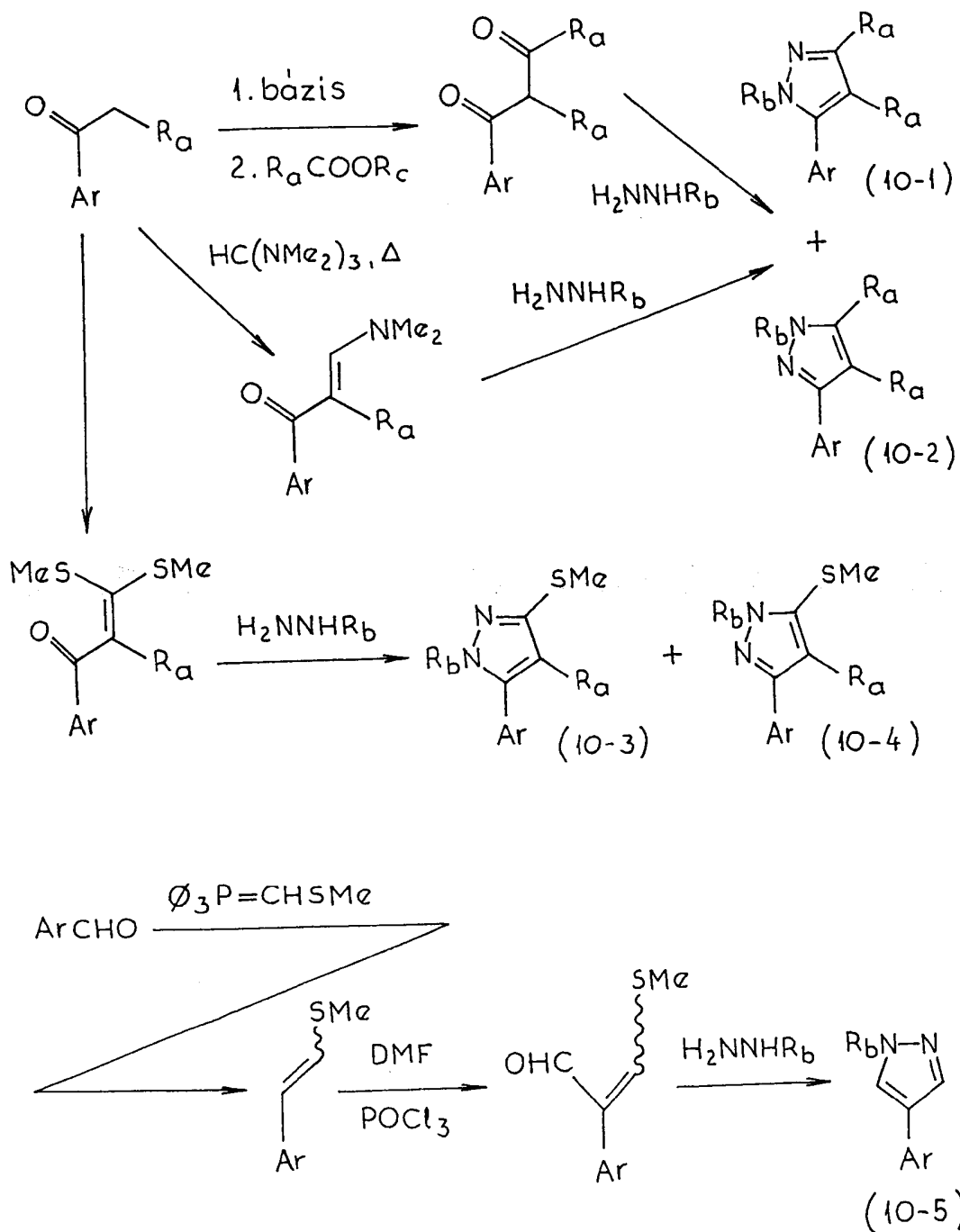


1-reakcióvázlat

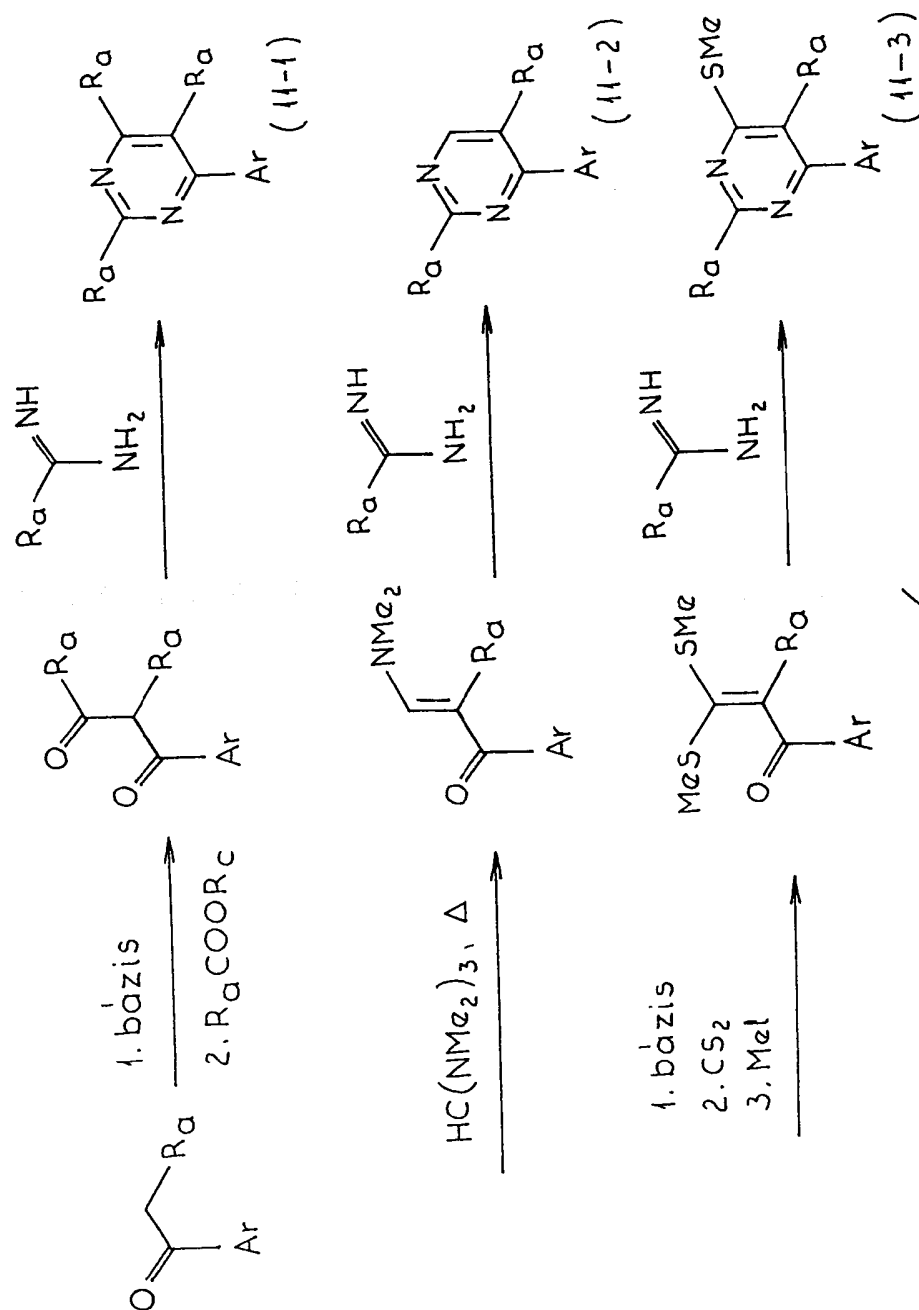


31/16

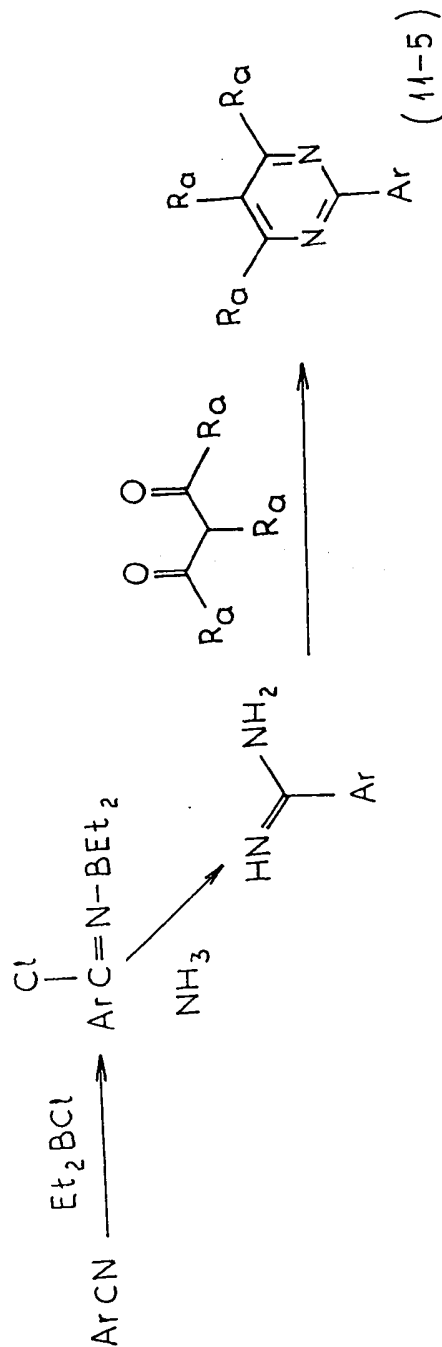
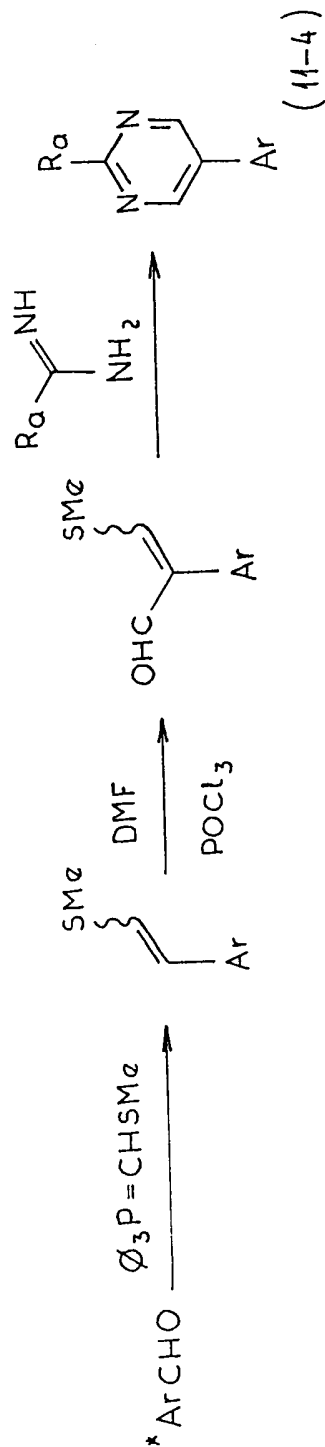
J-reakcióvázlat



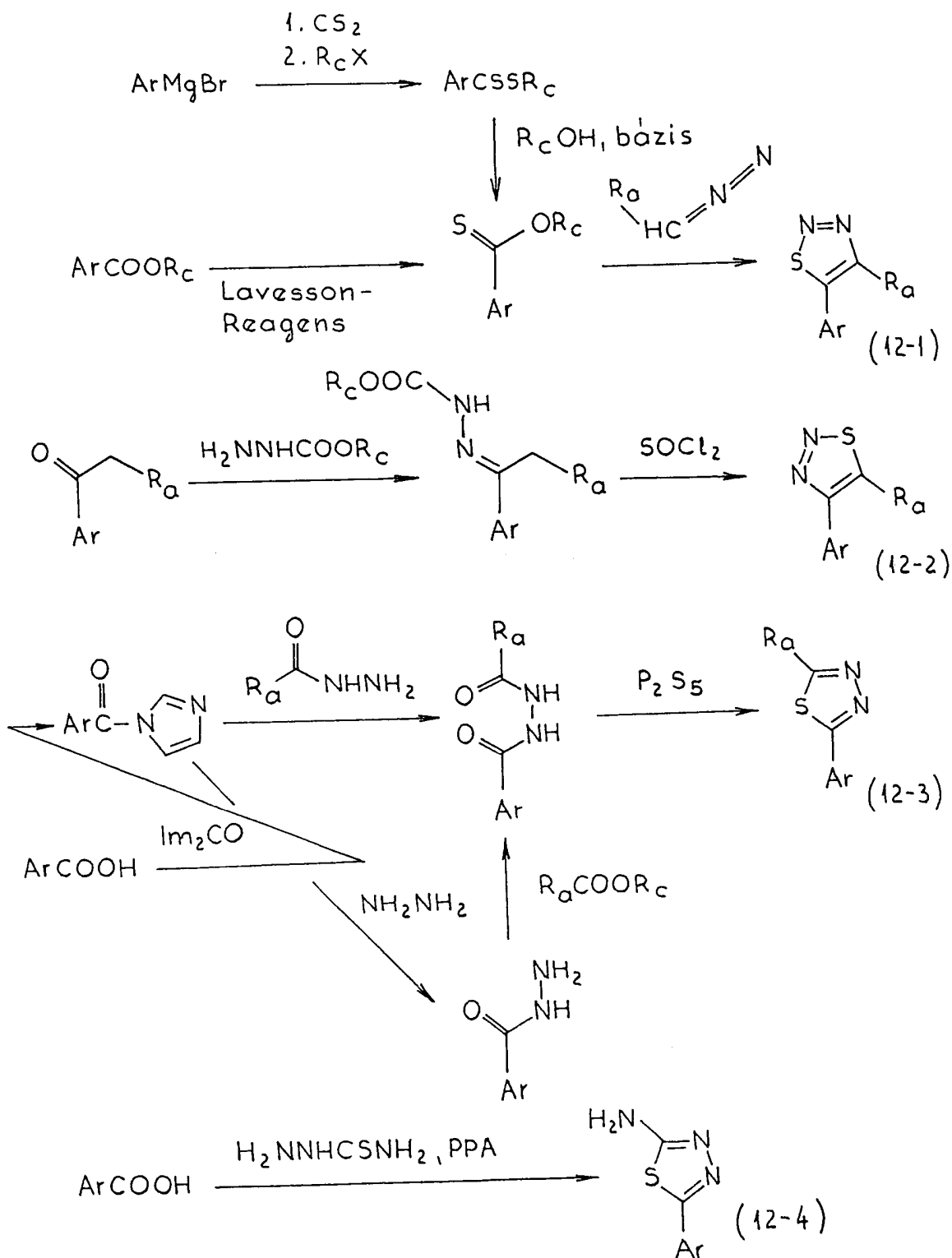
K-reakcióvázlát



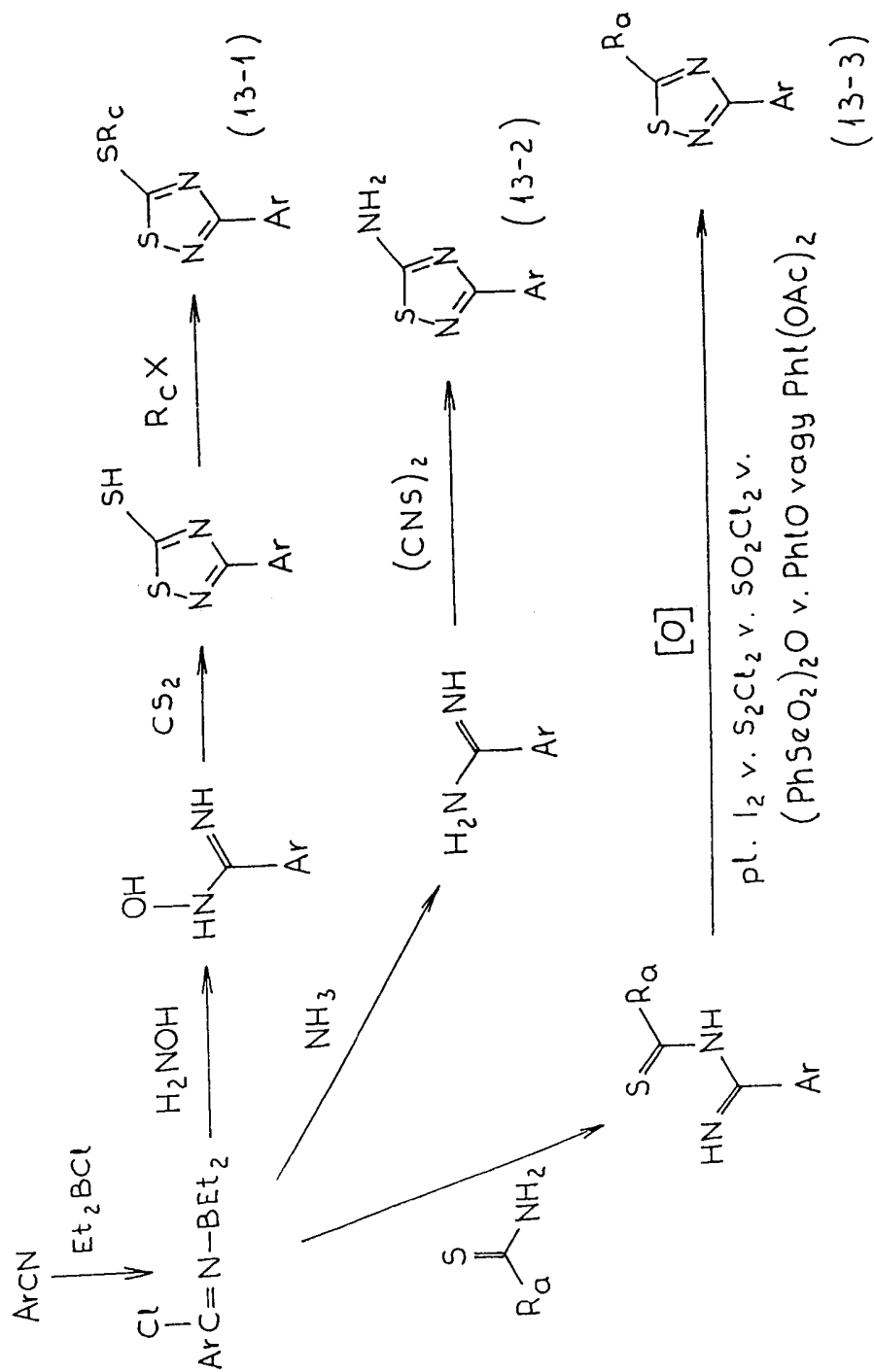
K-reakcióvázlat (folytatás)



L-reakcióvázlat

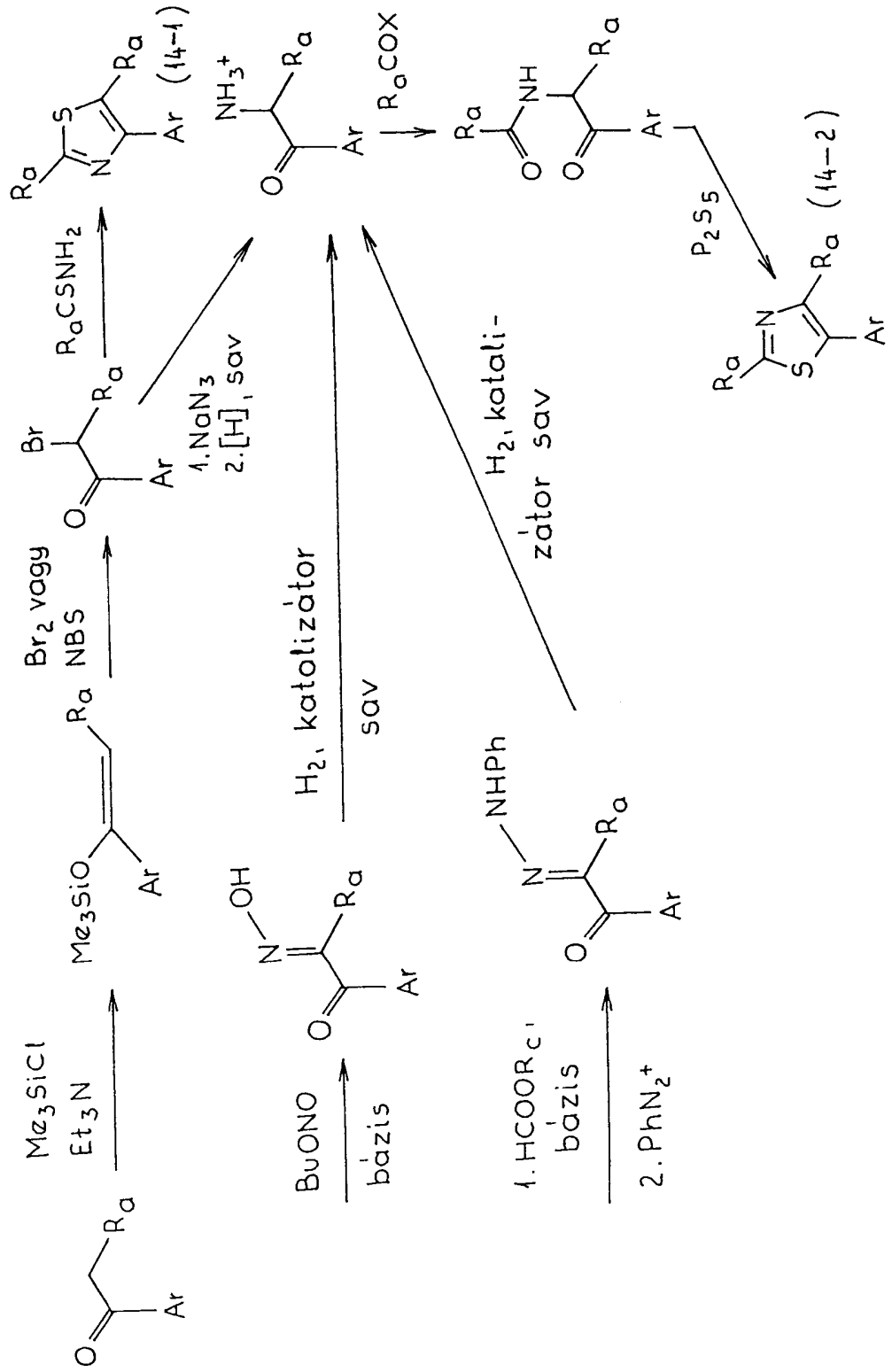


M-reakcióvázlalt

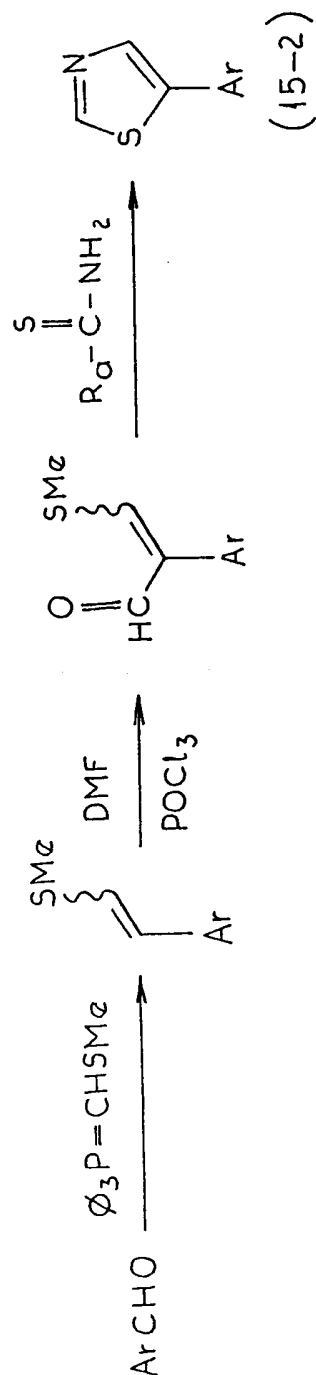
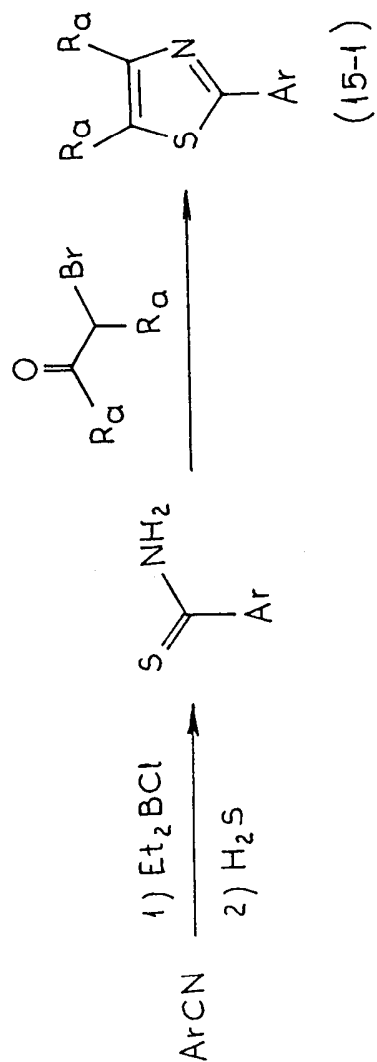


31/20

N-reakcióvázlat

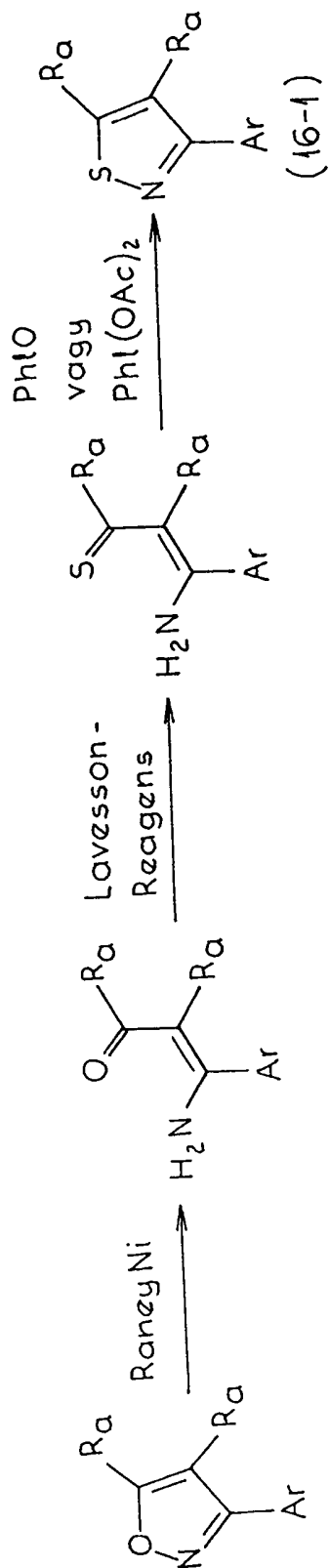


O-reakcióvázlát

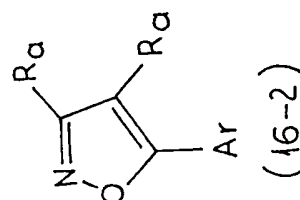
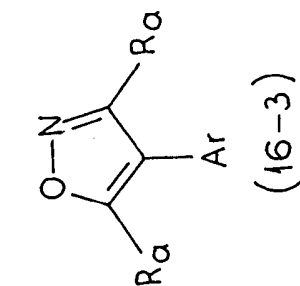


31/24

P-reakcióváztlat

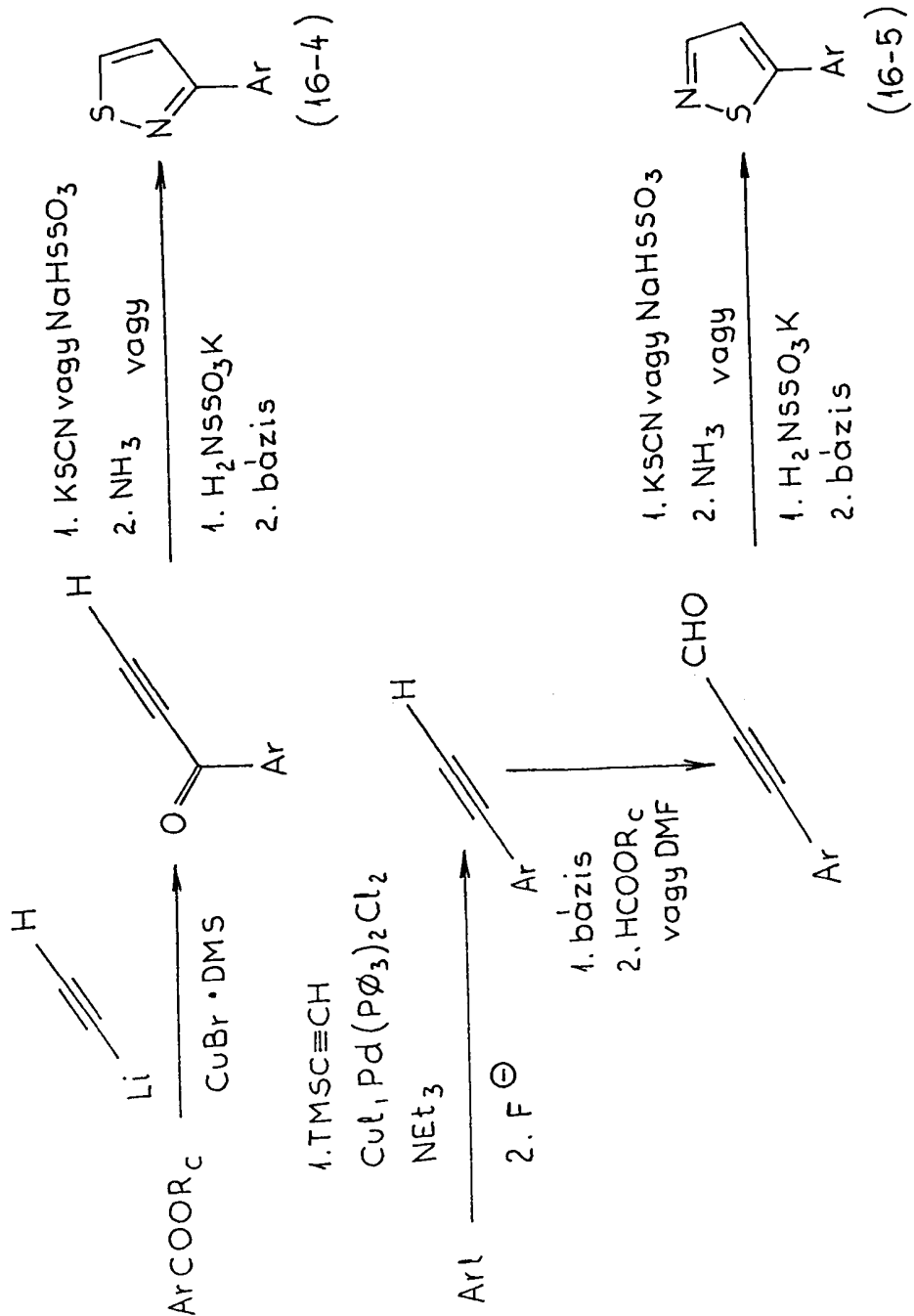


vegyületekből
kiindulva



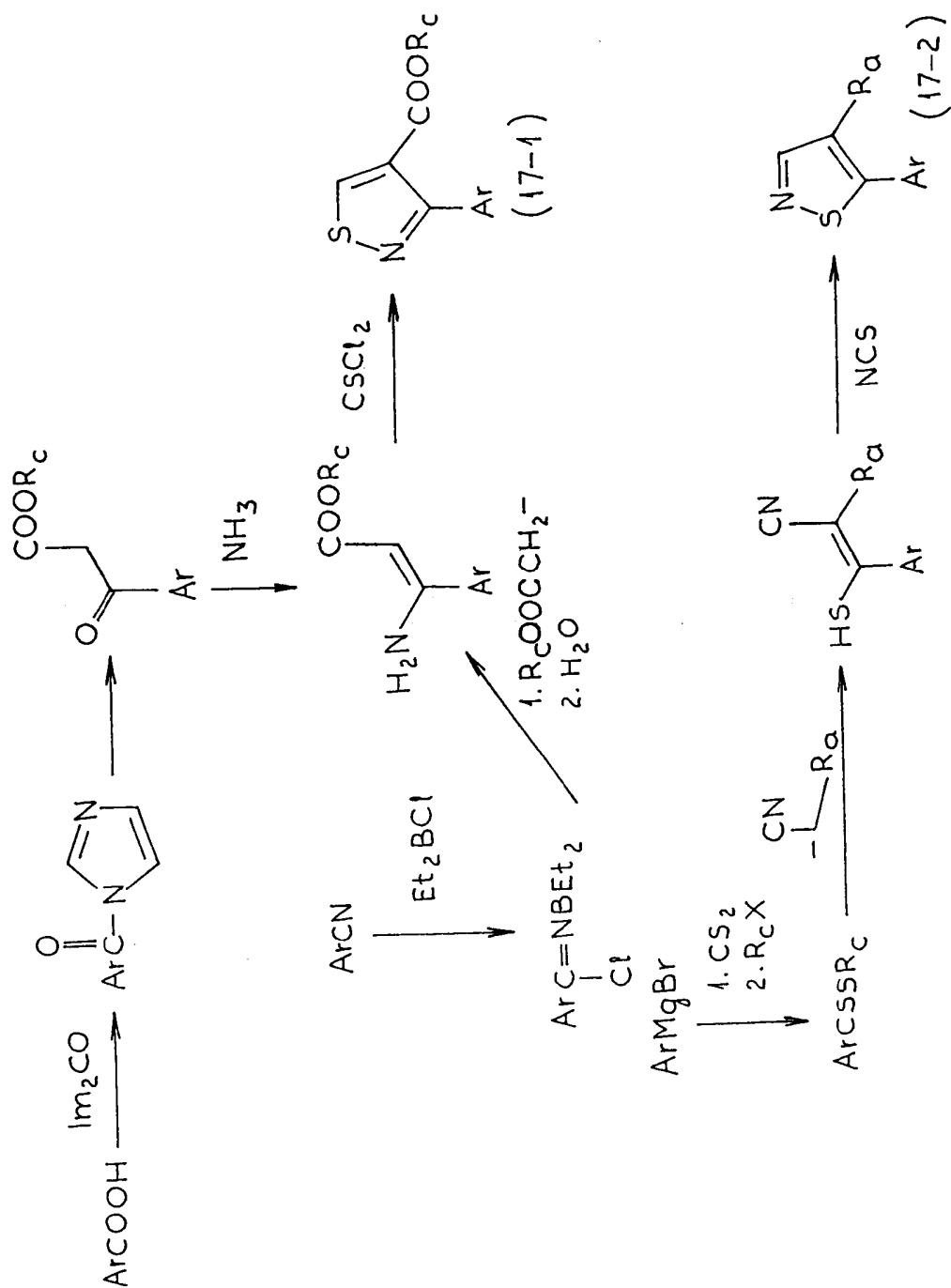
analóg átalakítások

P-reakcióvázlolat (folytatás)

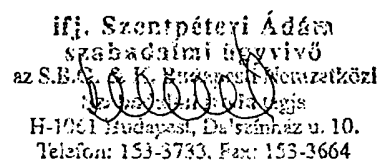


31/25

Q-reakcióvázlolat

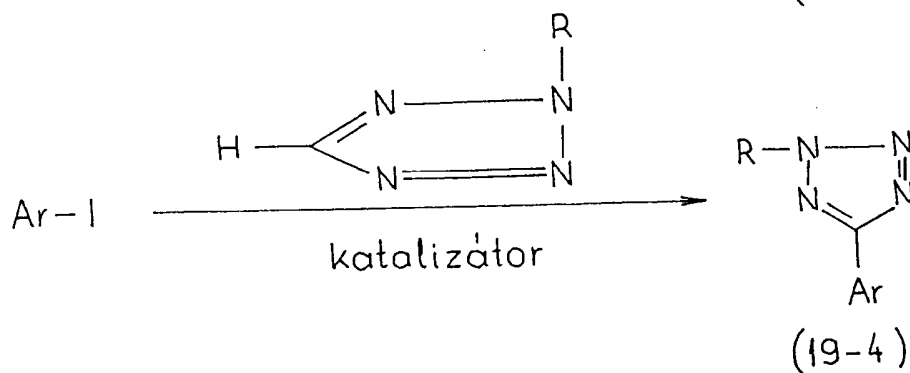
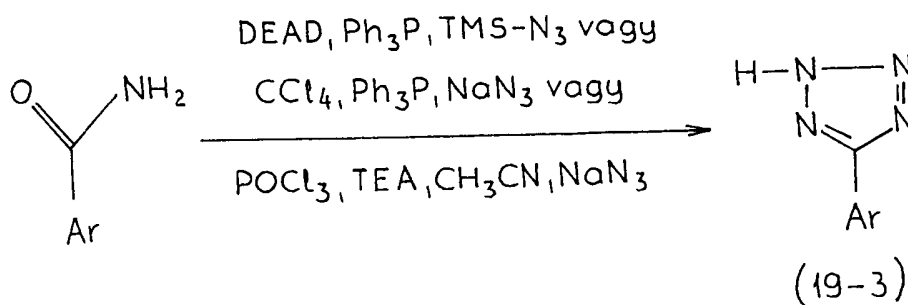
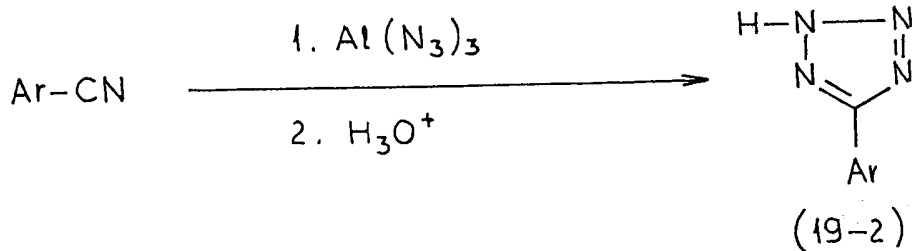
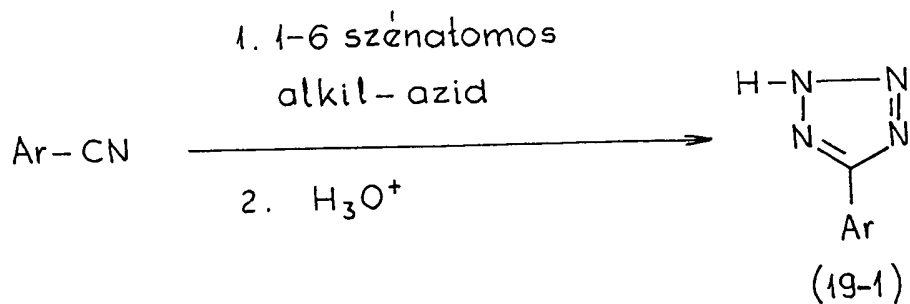


R-reakcióvázzlat

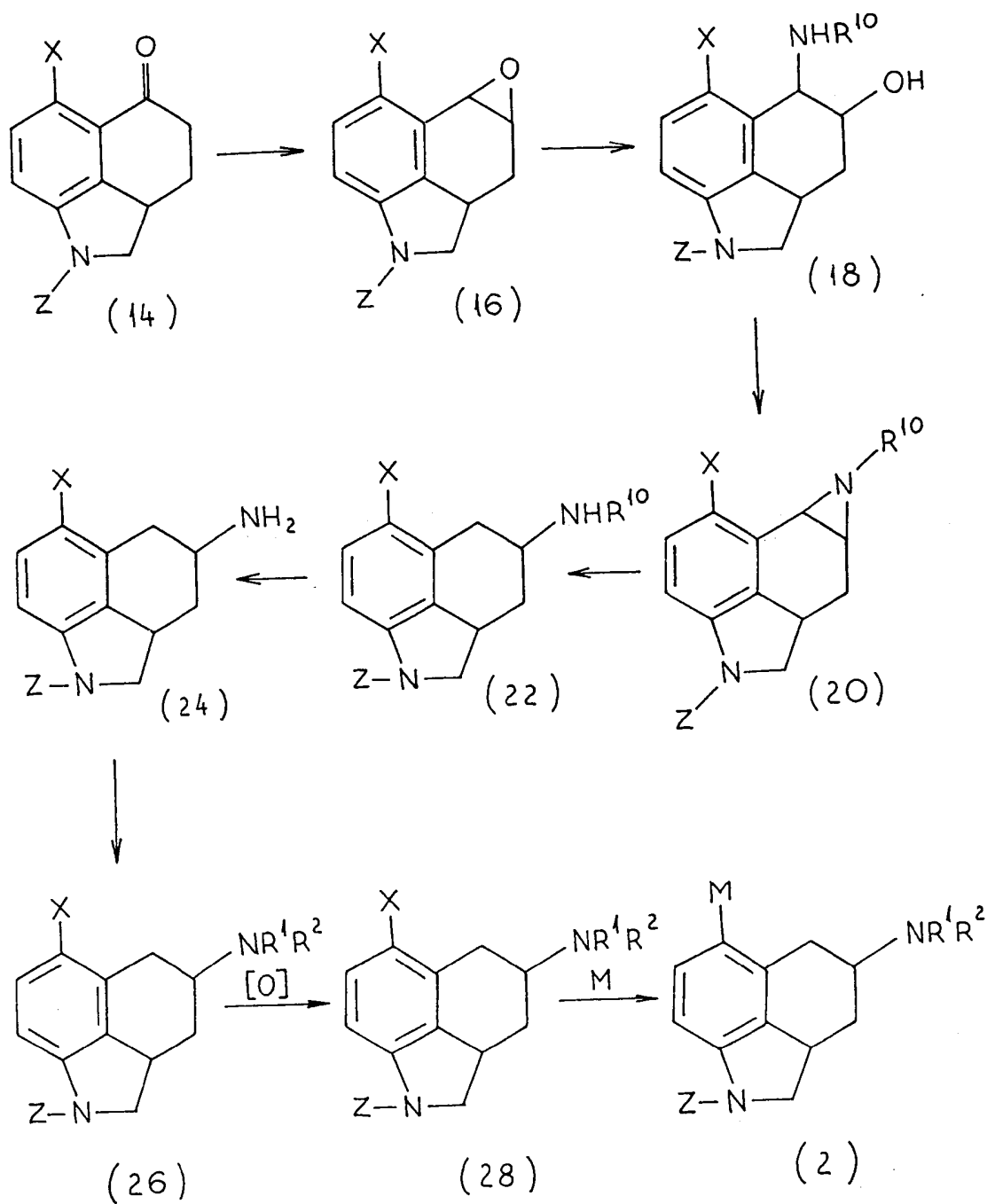


31/28

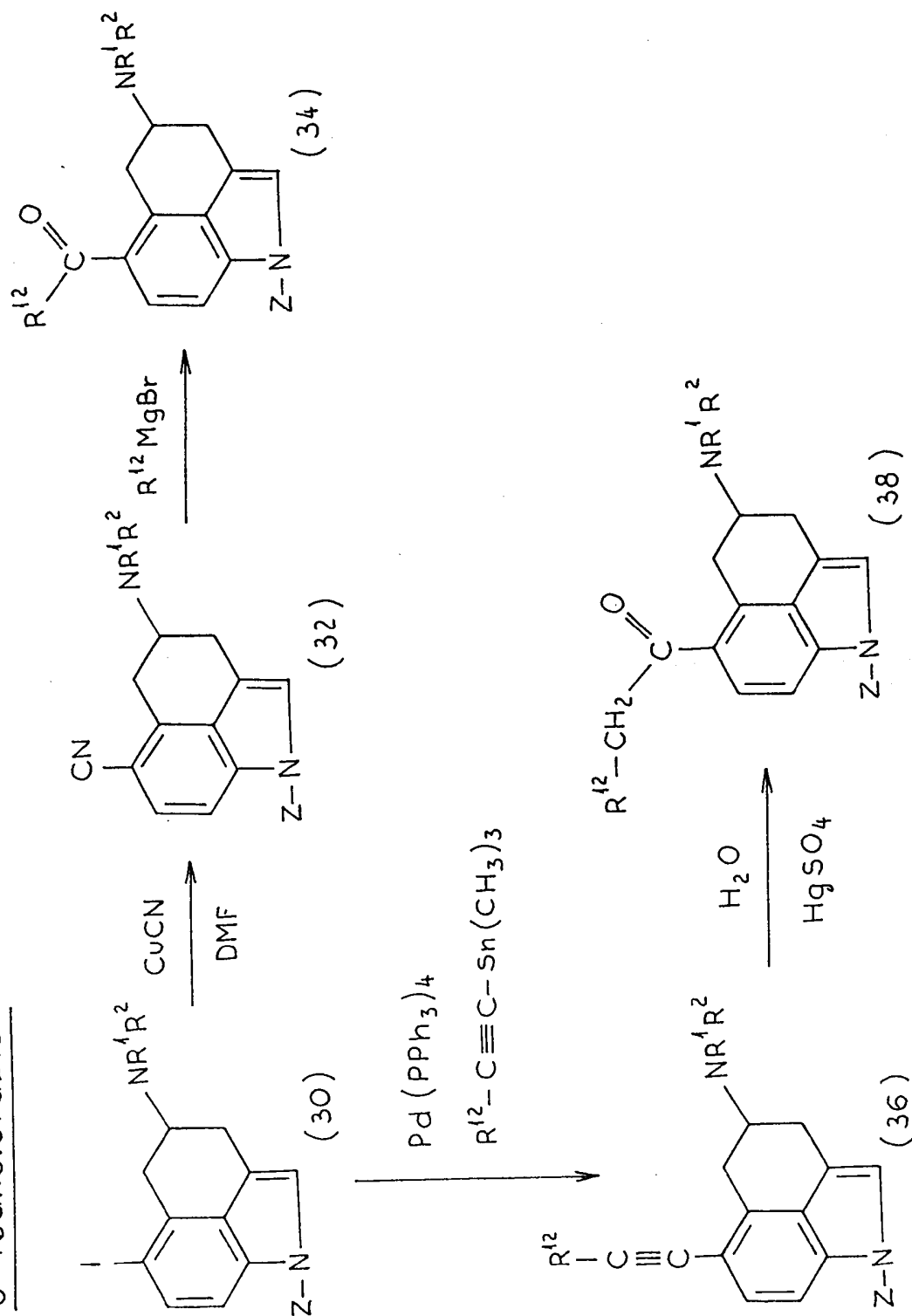
S-reakcióvázlat



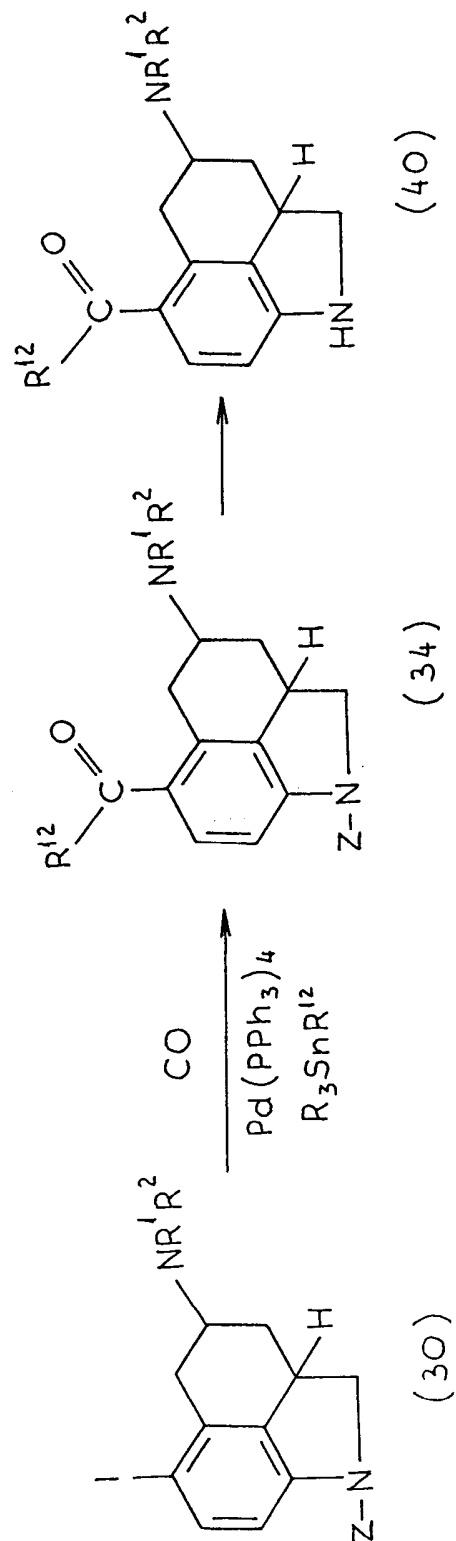
T-reakcióvázlat



U-reakcióvázlat



V-reakcióvázlát



ifj. Szentpéteri Ádám
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Bírósági Nemzetközi
 Szakmai Tanács tagja
 H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.
 Telefon: 153-3735 Fax: 153-3744

4498

31/31

31/31