

Policiklusos vegyületek, mint potenciális alfa2-adrenoceptor

antagonisták és ezeket tartalmazó

gyógyszerkészítmények

5

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
KIVONAT

- 10 A találmány tárgya policiklusos vegyületek, mint hatásos alfa2-adrenoceptor antagonisták. A vegyületek az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol ~~X, Z,~~ ^{X, Z,} ~~R₁, R₁₀, R₁₅, R₁₆, m, n, r és t jelentése az 1. igénypon~~ ^{szó szerinti idegen nyelvű} ~~tban megadott,~~ vagy gyógyászatilag elfogadható sói vagy észterei. A vegyületek alfa2-antagonistaként használhatók, és alkalmasak olyan ^{kezelési idegen nyelvű} betegségek vagy állapotok kezelésére, ahol az alfa2-adrenoceptorok antagonistái hatásosnak bizonyulnak.
- 15

X jelentése - CR₂R₂¹, C, S vagy NR₂;

Z jelentése - CH₂- (CH₂)_n - vagy vegyfelekombináció;

R₁, R₁₀ és R₁₅ jelentése különböző substituensek;

R₁₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szubsztituált alkilcsoport;

n értéke 0-2

Jelölés: (I)

NC

30

Policiklusos vegyületek, mint potenciális alfa2-adrenoceptor antagonisták
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A jelen találmány tárgya farmakológiailag hatásos aril-kinolizin-származékok és hasonló vegyületek, valamint gyógyászatilag elfogadható sói és észterei, és a
5 vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint alfa2 antagonistaként történő alkalmazásuk.

Néhány vegyület alfa adrenerg hatása jól ismert az irodalomból. Általában ismert és elfogadott az is az irodalomban, hogy ezeket a vegyületeket alkalmazhatjuk a perifériás rendszer és a központi idegrendszer (CNS) különböző betegségeinek és állapotainak kezelésére.
10

Az alfa adrenerg receptorokat farmakológiai alapon alfa1- és alfa2-adrenoceptorokra oszthatjuk, melyeket tovább oszthatunk altípusokra. Három genetikailag kódolt altípust, közelebbről az alfa2A-, alfa2B- és alfa2C-adrenoceptort fedezték fel az emberben. Ennek megfelelően az emberben levő alfa2-
15 adrenoceptorokat három farmakológiai altípusra osztották tovább, amelyeket alfa2A-, alfa2B- és alfa2C-adrenoceptorként ismerünk. Ismeretes rágcsálókban és néhány más emlősben egy negyedik, farmakológiailag definiált alfa2D altípus, amely megfelel a genetikailag definiált alfa2A-adrenoceptoroknak.

Az alfa2-adrenoceptor altípusoknak különálló szöveteloszlása és funkciós szerepe van. Így például míg az alfa2A-adrenoceptorok széles körben expresszálódnak különböző szövetekben, az alfa2C-adrenoceptorok a CNS-ben koncentráálódnak, és úgy tűnik, hogy szerepet játszanak a specifikus, központi idegrendszerrel közvetített viselkedési és fiziológiai reakciók modulálásában.
20

A fent említett alfa2 altípusokra nem specifikus vegyületek és bizonyos alfa2 altípusokra specifikus vegyületek már ismertek. Így például az atipamezol nem specifikus alfa2 antagonistá. Az atipamezolt leírták például az EP-A-183 492 sz. szabadalmi bejelentésben (13. oldal, XV-ös vegyület), és a következő irodalmi helyen: Haapalinna, A. és tsai, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 356 (1997) 570-582. Az 5 902 807 sz. USA szabadalmi leírás az alfa2C altípusra szelektív antagonistákat ír le, amelyek mentális betegségek kezelésére alkalmazhatók, ilyen betegség például a stressz által kiváltott mentális zavar. Ezekhez a vegyületekhez tartozik például az MK-912 és a BAM-1303. Ezenkívül a WO-A-99 28300 sz. nemzetközi közzétételi iratban olyan szubsztituált imidazol-származékokat írnak le, amelyek az alfa2B- vagy 2B/2C-adrenoceptorokra gyako-
25
30

rolnak agonista-típusú hatást. Ezen túlmenően a WO 01/64645 sz. nemzetközi közzétételi irat kinolinszármazékokra vonatkozik, amelyeket alfa2 antagonistaként lehet használni, ezenkívül vonatkozik még szelektív alfa2C antagonisták szerekre is.

5 Számos aril-kinolizin-származékot és hasonló vegyületet írtak le az irodalomban, melyek közül néhány vegyület értékes gyógyászati hatással rendelkezik. Így például a 4 806 545 és 4 044 012 sz. USA szabadalmi leírásokban 1,1-diszubsztituált indolo[2,3-a]kinolizidinek szerepelnek, melyek értágítóként és antihipoxiás szerként használhatók. Ezenkívül a 4 868 226 sz. USA szabadalmi
10 leírásban például szubsztituált aril-kinolizin-származékokról írnak, amelyek alfa2-adrenoceptor antagonisták hatásúak, és például antidepresszánsként, vérnyomáscsökkentőként vagy diabétesz elleni szerként vagy trombocita aggregáció inhibitorokként használhatók. A 3 492 303 sz. USA szabadalmi leírásban indolo[2,3-a]kinolizidinek találhatók, amelyek központi idegrendszeri depresszánsként hasz-
15 nálhatók. A Griffith, R. és tsai, J. Comput-Aided Mol. Design 13 (1999) 69-78 irodalmi helyen alfa1A és alfa2 szelektív ligandum szintéziséhez célpontok molekuláris modellezése található.

A találmány célja az volt, hogy további alfa2-adrenoceptor antagonistákat találjunk, melyeket a perifériás vagy központi idegrendszer betegségeinek vagy
20 állapotainak kezelésére lehet használni, ahol az alfa2 antagonisták használhatók. Ennek megfelelően a találmány tárgya további alfa2 antagonisták szerként használható vegyületek, amelyeket emlősök, ideértve az embert és az állatokat, kezelésére használhatunk.

A találmány tárgya továbbá szelektív alfa2C antagonisták szerként használ-
25 ható vegyületek a központi idegrendszer különböző betegségeinek vagy állapotainak kezelésére, ahol az alfa2C antagonisták használhatók.

Az 1a. és 1b. ábrák két különálló lokomotor aktivitási teszt eredményeit mutatják, ahol egerek lokomotoros aktivitását teszteltük oldószer vagy 4 µmol/kg amfetamin injektálása után. Az egereket az amfetaminos kezelés előtt 20 perccel
30 vagy oldószerrel előkezeljük (1 µmol/kg nem-szelektív alfa2-antagonista atipamezol altípussal), vagy alfa2C antagonistával (3 µmol/kg K vegyülettel, lásd 1a. ábra), vagy 3 µmol/kg L vegyülettel (lásd 1b. ábra). *p<0,05, **p<0,01 és

*** $p < 0,001$, összevetve az oldószer + amfetamin csoporttal (egyirányú ANOVA + LSD-teszt).

A 2. ábra alfa2 agonistával előidézett nyugtató hatást mutat (lokomotoros gátlásként mérve) egéren. A nem-szelektív alfa2 antagonistá atipamezol (Ati) antagonizálja az alfa2-altípusú nem-szelektív agonista dexmedetomidin szedáló hatását (Dex; 50 nmól/kg s.c.), míg az alfa2C-szelektív antagonistáknak nem volt jelentős hatása. (veh = oldószer). (*** $p < 0,001$, Dex + oldószerrel összevetve).

A 3. ábra 3 $\mu\text{mol/kg}$ alfa2C-szelektív antagonistá K vegyület és 3 $\mu\text{mol/kg}$ L vegyület, 10 $\mu\text{mol/kg}$ nem-szelektív antagonistá atipamezol és 10 $\mu\text{mol/kg}$ referencia antidepresszáns dezipramin, valamint 10 $\mu\text{mol/kg}$ fluoxetin hatását mutatja "forced swimming test" során patkányokon. Az atipamezolt kivéve az összes vegyület megnövelte az oldószerhez viszonyítva a hatást (*** $p < 0,001$, oldószerrel összevetve).

A 4a. és 4b. ábra a K és L vegyületek hatását mutatja patkányok hang hatására bekövetkező összerezzenési reflexére és repulzus gátlására, azaz a hangos akusztikai ingert megelőző gyenge hang gátló hatására. (Veh = oldószer). A csillagok jelentését lásd az 1. ábránál; az összevetéseket a PCP (fenciklidin) + oldószer, valamint PCP + K és L vegyületek között hajtottuk végre.

Az 5A. és 5b. ábra a nem-szelektív antagonistá atipamezol (ati) hatását mutatja a patkányok összerezzenési reflexére és ennek prepulzus gátlására, fenciklidin (PCP) jelenlétében; (veh = oldószer). A csillagok, mint az 1. ábrán, összevetve az oldószer + PCP-csoporttal.

A találmány (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sói, észterei alkalmazására vonatkozik azzal a feltétellel, hogy a vegyület nem 1,2,3,4,5,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciklopenta[a]fluor, gyógyszer előállítására olyan betegségek vagy állapotok kezelésére, ahol az alfa2 antagonisták hatékonynak mutatkoznak. Az (I) általános képletben

- X jelentése $\text{CR}_2\text{R}_2'$, O, S vagy NR_2 ;
- Z jelentése $-\text{CHR}_8-(\text{CH}_2)_n-$ vagy vegyértékvonal;
- 30 R_1 jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, halo-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, ciano-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)- vagy karboxilcsoport;

R_2 és R_2' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R_2 és R_2' a kapcsolódó szénatomokkal együtt karbonilcsoportot képez;

R_3 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halo-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer szubsztituálva lehet egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal, vagy R_3 és R_4 közül az egyik R_6 -tal vegyértékvonalat képez a gyűrűatomok között, amelyekhez kapcsolódnak;

R_4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R_5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-,



- mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport adott esetben egyszer vagy kétszer, egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal lehet szubsztituálva, vagy R_4 és R_5 a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal együtt kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely 1-3-szor lehet szubsztituálva R_9 -cel, amely egymástól függetlenül lehet hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, (1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)- vagy oxocsoport;
- R_6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy R_6 között a gyűrűs atom között, melyhez kapcsolódik, és amelyhez R_7 kapcsolódik, vegyértékvonalat képez;
- R_7 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- R_8 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy csak ha n értéke 0, R_7 és R_8 a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal együtt kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely adott esetben egy-háromszor lehet szubsztituálva R_{10} -zel, mely minden esetben egymástól függetlenül lehet hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, (1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6



szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)- vagy oxocsoport;

5 R₁₅ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-,
hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos
alkil)-, hidroxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halo-(1-6
szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szén-
atomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6
szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-
10 -CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos
alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-,
mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)- vagy karboxilcsoport;

R₁₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₇ és R₈ a gyűrűs szénatomokhoz kapcsolódik, amelyek szomszédosak;

15 m értéke 0 - 2; és

n értéke 0 vagy 1.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportja, ahol X jelentése NR₂.

További előnyös csoport, ahol

m értéke 0;

20 n értéke 0;

R₂ jelentése hidrogénatom;

R₃ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxi-(1-6 szén-
atomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénato-
mos cikloalkil-, halo-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6
szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-
25 -CO- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxi-(1-6
szénatomos alkil)-csoport;

R₅ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos
alkoxics csoport;

R₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₇ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxi-(1-6 szénatomos
alkil)-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek további előnyös csoportja, ahol

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és

R_4 jelentése hidroxil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol R_4 és R_5 a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal együtt kondenzált, 6-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képeznek.

További előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol R_4 és R_6 együtt a kapcsolódó gyűrűatomok között vegyértékvonalat képeznek; vagy R_6 a kapcsolódó gyűrűatom és azon gyűrűatom között, amelyhez R_7 kapcsolódik, vegyértékvonalat képez.

10 Egy további lehetséges vegyületcsoport a következő vegyületekből áll:

1α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;

(1β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;

1α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;

(1α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;

15 vagy

3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β ,13c α -dekahidro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]-fenantren-1-on.

További előnyös (I) általános képletű vegyületek csoportját képezik azok a vegyületek, ahol X jelentése CR_2R_2' .

20 Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése S. Valamint előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol X jelentése O.

Ha X oxigénatomot jelent, akkor az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek azok, ahol R_5 és R_6 az (I) általános képletű vegyületek alkalmazásánál definiált.

További előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol

X jelentése oxigénatom;

R_5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-

30

-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és

5 R_6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport.

A találmány továbbá kiterjed az (IA) általános képletű új vegyületekre - ahol

X jelentése CR_2R_2' , O vagy S;

Z, R_1 , R_2 , R_2' , R_3 - R_{10} , R_{15} és R_{16} , m és n jelentése a fenti -,

10 vagy sójára vagy észterére, azzal a megkötéssel, hogy ha

a) X jelentése O, m értéke 0 és n értéke 0, akkor R_3 - R_8 egyidejűleg nem hidrogénatom;

b) a vegyület nem 1,2,3,4,5,10n-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciklopenta-[a]fluorén; 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluorén; 1-

15 -(1,2,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-il)-etanon, vagy 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-karbonsav-metil-észter; például

ahol X jelentése CR_2R_2' ; vagy

ahol X jelentése O; vagy

20 ahol X jelentése S; vagy

ahol R_3 jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO- vagy (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és R_4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-

25 -csoport; vagy

ahol R_3 jelentése hidroxil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és R_4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy

ahol R_4 és R_5 a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal együtt kondenzált, 6-tagú,

30 telített karbociklusos gyűrűt képez; vagy

ahol a vegyület 1α -metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-ol, (1α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-il)-metanol, (-)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-

-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, 1 α -izopropil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, 1 α -etil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol, (1 α -etil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, 1-metil-1 α ,3,4,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (1-hidroxi-metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, 1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (-)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b, β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (+)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, 1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-karbonsav-etil-észter, 1-etoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (+)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, 1 α -etil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-karbonsav-metilészter, 1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (-)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (+)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (1 α -etil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-il)-metanol, ecetsav-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il-metilészter vagy (1 α -metil-1,2,3,4,5,6,7,12,12b α -oktahidro-indeno[2,1-a]kinolizin-1-il)-metanol.

Egy további változata a találmány szerinti vegyületeknek az új (IB) általános képletű vegyületek - ahol

X jelentése NR₂;

R₂ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Z, R₁, R₃-R₁₀, R₁₅, R₁₆, m és n jelentése a fenti -

vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy észtere, azzal a megkötéssel, hogy

a) ha m értéke 0 vagy R₁ jelentése metoxicsoport, és R₄ jelentése hidrogénatom vagy etilcsoport, akkor R₃ nem metoxi-CO-csoport;

b) a vegyület nem 12-metil-1,2,3,4,6,7,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin; 1-
 -etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin; 2,3-dietil-12-metil-
 -1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin; 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-
 -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol; 2-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-
 5 -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-etanol; 11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-
 -indolizino[8,7b]indol; (11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-
 -1-il)-metanol; (1,11-dietil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-1-il)-
 -metanol, vagy 3-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]-
 kinolizin-1-il)-propionsav-metilészter; például

10 ahol R_3 jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos
 alkil)- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és R_4 jelenté-
 se hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-
 csoport; vagy

15 ahol a vegyület 1α -etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]-
 kinolizin-1-ol vagy 1α -etil-12-etil-1,2,3,4,6,7,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-
 -1-ol.

További előnyös vegyületek az új (IC) általános képletű vegyületek - ahol

X jelentése NR_2 ;

R_2 jelentése hidrogénatom;

20 Z jelentése $-CHR_8-(CH_2)_n-$ vagy vegyértékvonal;

n értéke 0;

R_1 , R_3 , R_6 - R_9 , R_{15} , R_{16} és m jelentése a fenti;

r értéke 1 - 3;

- vagy gyógyászatilag elfogadható sója és észtere, azzal a megkötéssel, hogy a
 25 vegyület nem 10-metil-5,7,7a,8,9,10,1,11a,11b,12-dekahidro-6H-6a,12-diaza-
 -indeno[1,2-a]fluorén; 3-hidroxil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,14,13,13b,13c-dodekahidro-
 -6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantrén-4-karbonsav-metilészter; metil-3-etil-
 -1,2,3a,4,6,7,12b,12c-oktahidro-3H,12H-indolo[2,3-g]ciklopent[a]indolizin-2-
 -karboxilát; metil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-oktahidro-3H,12H-indolo[2,3-g]ciklopent[a]-
 30 indolizin-2-karboxilát, vagy 12c-etil-1,3a,4,6,7,12b,12c-oktahidro-ciklopent[1,2]-
 indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-on; például

ahol r értéke 1, és R_3 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-
 vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; vagy

ahol a vegyület 3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β ,13c α -dekahidro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-on, 1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-dekahidro-6a,13-diaza-indeno-[1,2-c]fenantrén, ecetsav-1 α ,2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β ,13c α -dodekahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-il-észter, vagy ecetsav-1 β ,2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β ,13c α -dodekahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-il-észter.

További előnyös vegyületek az új (ID) általános képletű vegyületek - ahol

X jelentése NR₂;

R₂ jelentése hidrogénatom;

10 Z jelentése -CH-(CH₂)_n;

n értéke 0;

R₁, R₃-R₁₀, R₁₅, R₁₆ és m jelentése az 1. igénypontban megadott;

t értéke 0 - 3 -

15 vagy gyógyászati lag elfogadható sója és észtere, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodekahidro-4b,11-diaza-indeno-[2,1-a]fenantrén; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-dekahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-a]fenantrén; 9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-dekahidro-4b,11-diaza-indeno-[2,1-a]fenantrén, vagy 1-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodekahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-a]fenantrén-2-karbonsav-metilészter.

20 További előnyös vegyületek az új (IE) általános képletű vegyületek - ahol

X jelentése NR₂;

R₂ jelentése hidrogénatom;

Z, R₁, R₃-R₁₀, R₁₅, R₁₆ és m jelentése az 1. igénypontban megadott;

n értéke 1 -

25 vagy gyógyászati lag elfogadható sója és észtere, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem 2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-2,3-dietil-1H-azepino[1',2':1,2]-pirido[3,4-b]indol; ecetsav-2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-1H-azepino[1',2':1,2]-pirido[3,4-b]indol-2-il-metilészter; 2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-1H-azepino-[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol-2-[(fenil-metoxi)-metil], vagy 2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol-4-etil-2-[(fenil-metoxi)-metil]; például

ahol a vegyület 2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol.

Előnyösek továbbá azok az új vegyületek, amelyek a következők:

- 2 β -metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;
2 α -metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;
1 α -etil-2 α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;
1 α -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;
5 (-)-1 α -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;
(+)-1 α -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;
1 β -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;
(1 α -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;
(1 α -n-propil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;
10 2-(1 α ,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-butan-2-ol;
1-(1,2 α ,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-1-ol;
2-(1 α ,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-propan-2-ol;
1-s-butil-1,2,3,4,5,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;
1-ciklohexil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;
15 9-fluor-1 α -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;
(1 α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;
(-)-(1 α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;
(+)-(1 α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;
(1 α -etil-1,4,6,7,12,12b β -hexahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;
20 3 β ,4 α -dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;
(1,2 α ,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol;
(1,2 α ,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol;
(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-metanol;
(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-metanol;
25 (1- α etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il-metoxi)-ecetsav-
-etilészter;
1-(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-etanon;
1-(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-etanol;
2-(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol;
30 2-(3-etil-1,2 α ,3 α ,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol;
(3-etil-2-metil-1 α ,2 β ,3 β ,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-
-metanol;

- 3-etil-1,2-dimetil-1 α ,2 β ,3 β ,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;
1,2-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1 β -ol;
(1-etil-2-metil-1 β ,2 β ,3 β ,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-3-il)-
-metanol;
- 5 1- β -hidroxi-metil-1-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-6 β -
karbonsav-metilészter;
5,6,7,7a β ,8,9,10,11,11a β ,11b α -dekahidro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-a]-fluorén;
2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13b β ,13c β -dekahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]-fenantrén;
2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13b α ,13c β -dekahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]-fenantrén;
- 10 2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β -dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-
-13c β -ol;
(-)-2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β -dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]-fenantren-
-13c β -ol;
(+)-2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β -dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]-fenantren-
-13c β -ol;
- 15 (2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β -dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]-fenantrenil)-
-13c β -metanol, vagy
5,6,7,7a,11,11b,12-dekahidro-6a,12-diaza-indeno[1,2-a]fluoren-11a-ol.
- Az alkalmazott kifejezések jelentése a következő:
- 20 A "halo" vagy "halogén" önmagában vagy egy csoport részeként klór-, bróm-,
fluor- vagy jódatomra utal.
A "karboxil" kifejezés -COOH csoportot jelent.
Az "oxo" kifejezés =O csoportot jelent.
Az "1-6 szénatomos alkilcsoport" önmagában vagy egy másik csoport része-
ként egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos csoport. Az 1-6 szénatomos
25 alkilcsoport lehet például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, szek-
butyl-, terc-butyl-, n-pentil-, izopentil-, neopentil-, n-hexil-csoport stb.
A "2-6 szénatomos alkenil" önmagában vagy egy másik csoport részeként
egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomos csoport, amely kettős kötést vagy
30 kettős kötések tartalmazhat.
A "3-7 szénatomos cikloalkil" önmagában vagy egy másik csoport részeként
telített, ciklusos, 3-7 szénatomos szénhidrogén-csoport. A cikloalkilcsoport lehet
például ciklopropil-, ciklobutyl-, ciklopentil-, ciklohexilcsoport stb.

A "(3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" olyan 3-7 szénatomos cikloalkilcsoport, amely a kiinduló molekulacsoportához kapcsolódik egy 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül, melynek definíciója a fenti.

5 Az "aril" kifejezés önmagában vagy egy másik csoport részeként monociklusos vagy biciklusos, 6-12 szénatomos aromás csoport. Az arilcsoport lehet például fenil-, naftilcsoport stb.

Az "aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" önmagában vagy egy másik csoport részeként arilcsoport, melynek jelentése a fenti, amely egy kiindulási molekulához kapcsolódik egy 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül.

10 Az "aril-oxi" önmagában vagy egy másik csoport részeként egy fent definiált arilcsoport, amely a kiindulási molekulához kapcsolódik egy -O- csoporton keresztül.

15 Az "aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport" önmagában vagy egy másik csoport részeként egy fent definiált arilcsoport, amely a kiindulási molekulához kapcsolódik egy 1-6 szénatomos alkoxicsoporthoz keresztül, melynek definíciója a fenti.

Az "aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" olyan aril-oxi-csoport, amelynek jelentése a fenti, és a kiindulási molekulához 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül kötődik.

20 Az "aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" olyan aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, amely a kiindulási molekulához egy 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül kapcsolódik.

A "hidroxilcsoport" önmagában vagy egy másik csoport részeként egy -OH csoport.

25 A "hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" önmagában vagy egy másik csoport részeként legalább egy hidroxilcsoportra utal, amely a kiindulási molekula-részhez egy 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül kapcsolódik. A hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport lehet például hidroxi-metil-, 2-hidroxi-etil-, 1-hidroxi-etil-, 3-hidroxi-propil-, 1-hidroxi-propil-, 1-metil-1-hidroxi-etil-, 1-metil-1-hidroxi-propil-
30 -csoport stb.

A "halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" egy vagy több halogénatomot jelent, amely 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül kapcsolódik az eredeti molekulához. A halogén-(1-6 szénatomos alkil)-csoport lehet például fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, 2-klór-etil-, 3-bróm-propil-csoport stb.

Az "aminocsoport" önmagában vagy egy másik csoport részeként egy -NH_2 csoportra utal.

5 Az "amino-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" aminocsoport, amely a kiindulási molekularészhez egy 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül kapcsolódik. Az amino-(1-6 szénatomos alkil)-csoport lehet például amino-metil-, 2-amino-etil-, 1-amino-etil-, 3-amino-propil-, 2-amino-propil-, 4-amino-butyl-, 1-metil-1-amino-etil-csoport stb.

10 A "mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-csoport" önmagában vagy egy másik csoport részeként egy vagy két 1-6 szénatomos fent definiált alkilcsoportra utal, amely egy aminocsoporton keresztül kapcsolódik az eredeti molekulához. Mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-csoport lehet például metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, butil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-, N-etil-N-metil-amino-csoport stb.

15 A "mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" olyan mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-csoport, amely az eredeti molekulához 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül kötődik. Ilyen mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport lehet például az N,N-dimetil-amino-metil-, N,N-dietil-amino-metil-, N-metil-amino-etil-, N-metil-amino-propil-, N-etil-N-metil-amino-metil-csoport stb.

20 Az "1-6 szénatomos alkoxicssoport" önmagában vagy egy másik csoport részeként olyan 1-6 szénatomos alkilcsoport, amely oxigénen keresztül kapcsolódik a kiindulási molekularészhez. Az 1-6 szénatomos alkoxicssoport lehet például metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi- vagy terc-butoxi-csoport stb.

25 Az "(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" önmagában vagy egy másik csoport részeként legalább egy 1-6 szénatomos alkoxicssoportot tartalmaz, amely az eredeti molekulához 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül kapcsolódik. Az (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport lehet például metoxi-metil-, etoxi-metil-, 2-metoxi-etil-, 2-etoxi-etil-, 3,3-dimetoxi-propil-, 2,4-dimetoxi-butyl-csoport stb.

30 A "hidroxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport" önmagában vagy egy másik csoport részeként egy hidroxilcsoportot jelent, amely az eredeti molekulacsoport-hoz 1-6 szénatomos alkoxicssoporton keresztül kapcsolódik.



A "hidroxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport" olyan hidroxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-csoport, amely a kiindulási molekulához 1-6 szénatomos alkilcsoporton keresztül kötődik.

5 A "karbamoil" jelentése önmagában vagy egy másik csoport részeként egy -CONH₂ képletű csoport.

A "mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil" egy vagy két 1-6 szénatomos alkilcsoportra utal, amely a kiindulási molekulához egy -HNCO- vagy -NCO- csoporton keresztül kapcsolódik. A mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-
10 -karbamoil-csoport lehet például N-metil-karbamoil-, N-etil-karbamoil-, N-propil-karbamoil-, N,N-dimetil-karbamoil-, N,N-dietil-karbamoil-csoport stb.

Az (I), (IA), (IB), (IC), (ID) és (IE) általános képletű vegyületek, valamint gyógyszeriatilag elfogadható sói és észterei az alábbiakban a találmány szerinti vegyületekként szerepelnek.

A találmány magában foglalja a vegyületek valamennyi lehetséges
15 sztereoizomerjét, beleértve a geometriai izomereket, pl. a Z és E izomert (cisz és transz izomereket), valamint optikailag aktív izomereket, például diasztereomereket és enantiomereket. A találmány továbbá kiterjed mind az egyes izomerekre és bármilyen elegyeikre, pl. racém elegyeikre is. Az egyes izomereket a kiindulási anyag megfelelő izomer formáinak alkalmazásával állíthatjuk elő, vagy
20 a végtermék előállítása után választhatjuk külön az irodalomból ismert elválasztási módszerekkel. Az optikailag aktív izomerek, pl. enantiomerek elválasztását az elegyekből a szokásos rezolválási módszerekkel, pl. frakcionált kristályosítással hajthatjuk végre.

A gyógyszeriatilag elfogadható sóik, pl. a szerves és szervetlen savakkal ké-
25 pezett savaddíciós sók a gyógyszerkémia területén jól ismertek. Ilyen sók lehetnek például a kloridok, bromidok, szulfátok, nitrátok, foszfátok, szulfonátok, formátok, tartarátok, maleátok, citrátok, benzoátok, szalicilátok és aszkorbátok. A gyógyszeriatilag elfogadható észterek, ha alkalmazhatók, előállíthatók az irodalomból ismert módszerekkel gyógyszeriatilag elfogadható savak alkalmazásával, amelyek a
30 gyógyszerészet területén szokásosak, és amelyek a szabad forma farmakológiai tulajdonságait megőrzik. Ilyen észterek lehetnek például az alifás vagy aromás alkoholok észterei, pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-észterek.

A találmány szerinti vegyületeket az irodalomból ismert módszerek szerint vagy azok analógiájára állíthatjuk elő megfelelő kiindulási anyagokból. A (II), (III) és (IV) képletű kiindulási anyagok a kereskedelemben hozzáférhetők, vagy számos ismert szintetikus úton előállíthatók.

5 Az alkalmazott kiindulási anyagok például a (II) általános képletű aril-alkil-aminok, ahol R_1 jelentése a fenti, és X jelentése NH, O, CH_2 vagy S.

X helyén oxigénatomot tartalmazó vegyületek esetén előállíthatjuk a (II) képletű aminokat a 4 710 504 sz. USA szabadalmi leírásban leírt eljárással. Ha X jelentése metilén-csoport, akkor a (II) képletű vegyületeket a J. Med. Chem. 10 (1967) 856-859. irodalmi hely szerint állíthatjuk elő. Ha X kénatomot jelent, akkor a (II) képletű vegyületeket a megfelelő 3-(tianaften-3-il)-alanin dekarboxilezésével állíthatjuk elő.

Más kiindulási anyagokat is használunk, pl. a (III) képletű vegyületeket, ahol R_3 jelentése a fenti, és R_{11} jelentése hidroxilcsoport vagy halogénatom.

15 Kiindulási anyagként ezenkívül (IV) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, ahol R_3 - R_7 és Z jelentése a fenti, és Y jelentése oxigénatom vagy NH. A (IV) általános képletű vegyületeket a Tetrahedron 33 (1977) 1803-1808 irodalmi helyen leírt módszer analógiájára állíthatjuk elő. Analóg módon, a megfelelő savkloridokat használhatjuk a laktonok helyett ($Y=O$). Ha R_3 és R_5 gyűrűt képez, a (IV) képletű

20 vegyületeket a megfelelő anhidridek részleges redukciójával állíthatjuk elő.

Általában az X helyén NH, O vagy S csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket például az alábbi 1. reakcióvázlat analógiájára állíthatjuk elő.

1. reakcióvázlat, ahol R_1 , R_3 - R_7 és Z jelentése a fenti.

25 Az 1. reakcióvázlat szerint a (II) általános képletű aminokat (III) általános képletű vegyületekkel alkilezve (V) általános képletű amidokat kapunk, amelyeket (VII) képletű enaminokká alakíthatunk az (V) képletű béta-karbolinok segítségével, Bischler-Napieralski reakcióval, ezt követően a D gyűrűt alakítjuk ki úgy, hogy a (VI) képletű vegyületeket reagáltatjuk bázikus körülmények között 1,3-dihalogén-alkánokkal (Gazz. Chim. Ital. 111 (1981) 257-267). Az utolsó lépésben (I) képletű

30 vegyületeket kapunk:

1) (VII) képletű enaminok oxidációja útján, kálium-jodid, jodid és levegő alkalmazásával, vagy

2) a (VII) képletű enaminokat formaldehiddel reagáltatjuk Hünig bázis jelenlétében 60 °C-on.

Az (I) képletű vegyületek, ahol X jelentése NR_2 , O, CH_2 vagy S, előállításának másik módját a 2. reakcióvázlat mutatja be.

2. reakcióvázlat, ahol X jelentése NR_2 , O, CH_2 vagy S; R_1 - R_7 és Z jelentése a fenti.

5 A 2. reakcióvázlat szerint a (II) képletű aril-alkil-aminokat, ahol X jelentése NH, O, CH_2 vagy S, (IV) képletű vegyületekkel vagy a megfelelő savkloriddal reagáltatjuk (VIII) képletű amidok előállítására (Tetrahedron 33 (1977) 1803-1808). A (VIII) képletű intermedierek Bischler-Napieralski ciklizációja (IX) képletű enaminokhoz vezet, amelyeket (I) képletű vegyületekké alakítunk.

10 Az (I) képletű vegyületeket, ahol X jelentése NH, alkil-halogenidekkel alkilezhetjük megfelelő bázis jelenlétében szobahőmérsékleten (Heterocycles 27 (1988) 1179-1190) a 3. reakcióvázlat szerint.

3. reakcióvázlat, ahol R_1 - R_7 és Z jelentése a fenti.

15 Az (I) általános képletű vegyületek előállításának további módja a 4. reakcióvázlatból tűnik ki, ahol R_2 jelentése BOC, és R_1 , R_5 és R_6 jelentése a fenti.

A 4. reakcióvázlat szerint piridint alkilezünk (X) képletű triptofil-bromiddal (XI) képletű piridiniumsó előállítására, melynek részleges redukciója a (XII) képletű vegyületet eredményezi. A (XII) képletű vegyületek védőcsoportjának kialakítása di-terc-butil-dikarbonáttal bázikus körülmények között (XIII) képletű vegyületeket eredményez. A kapott intermedierek Plonovski-Potier reakciója és MeOH/HCl segítségével végrehajtott ciklizációja adja az (I) általános képletű vegyületeket.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításának további folyamatát, ahol X jelentése O, S vagy NH; R_1 és R_3 - R_8 jelentése a fenti, az alábbi 5. reakcióvázlat mutatja be.

25 Az 5. reakcióvázlatban a (XIV) képletű származékot higany-acetáttal oxidációs gyűrűzárásnak vetjük alá a Heterocycles 32 (1991) 489-497 irodalom szerint, és így kapjuk a (XV) képletű enamint. Az intermediert oxidálhatjuk vagy formaldehiddel kezelve az 1. reakcióvázlat szerint, vagy nátrium-bórhidriddel redukálva a (I) képletű vegyületeket kapjuk.

30 Egy további eljárási módszer az (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R_6 és R_7 vegyértékvonalat képez, a 6. reakcióvázlatból tűnik ki, ahol X jelentése NH, és R_3 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport.

A J. Org. Chem. 52 (1987) 353-356 irodalmi helyen leírt módszer alkalmazásával a (XVI) képletű 3,4-dihidro- β -karbolint hetero-Diels-Alder reakciónak vetjük

alá a (XVII) képletű dién-észterrel, amelyet a Can. J. Chem. 65 (1987) 670-682 irodalmi hely szerinti Wittig reakcióval állítunk elő, és így (XVIII) képletű vegyületeket kapunk, amelyeket az (I) képletű alkoholokká redukálunk.

5 A (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló további módszert a 7. reakcióvázlatban illusztráljuk, ahol X, R₁, R₃, R₇ és z jelentése a fenti, R₁₂ lehet hidrogénatom vagy metoxicsoport, és R₁₃ jelentése alkil- vagy arilcsoport.

10 A 7. reakcióvázlat szerint a (XIX) általános képletű vegyületeket, ahol R₁₂ jelentése hidrogénatom, a J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1995) 2317-2318 szerint állítjuk elő, és a (XIX) általános képletű vegyületeket, ha R₁₂ metoxicsoport, akkor a J. Chem. Soc. (C) (1971) 736-743 irodalmi hely szerint állítjuk elő. A (XIX) általános képletű vegyületeket Grignard reagenssel reagáltatjuk (I) általános képletű vegyületek előállítására, Ha R₁₂ a (XIX) képletben hidrogénatomot jelent, akkor az (I) általános képletben a másik R₁₃ csoport is hidrogénatom.

15 A (I) általános képletű vegyületek közül néhány előállítására új módszer található a 8. reakcióvázlatban, ahol X, R₁, R₃ és z jelentése a fenti, R₁₄ rövid szénláncú alkilcsoportot jelent.

20 A 8. reakcióvázlat szerint A J. Chem. Soc. (1971) 736-743 szerint előállított (XX) általános képletű tetrahidropiridint erős bázissal deprotonálva (XXI) képletű aniont kapunk. Az aniont alkilezzük, majd ciklizáljuk egy sav segítségével, és így (XXII) képletű vegyületeket kapunk. A (XX) képletű vegyületet lítium-alumínium-hidriddel redukálva (I) általános képletű vegyületeket kapunk.

25 Az (I) általános képletű racém vegyületek rezolválását például úgy végezhetjük, hogy az (I) általános képletű vegyületeket diasztereoizomer sóeleggyé alakítjuk oly módon, hogy optikailag aktív savval, pl. D-borkősavval, dibenzoil-D-borkősavval stb. reagáltatjuk, majd a diasztereoizomereket kristályosítással szétválasztjuk.

30 A szakember számára világos, hogy a fenti reakciókban bármilyen kiindulási anyagot vagy intermediert védőcsoporttal lehet ellátni szükség esetén, és ezt önmagában ismert módon végezhetjük. Bármilyen védett funkciós csoportról ezt követően a szokott módon távolítjuk el a védőcsoportot.

Megjegyezzük, hogy a fent leírt szintetikus módszerek a találmány szerinti vegyületek előállításának illusztrációjaként szolgálnak, és az előállítási eljárások ezzel nem korlátozottak, azaz lehetségesek olyan szintetikus egyéb módszerek, amelyek a szakember általános tudásához tartoznak.

A találmány szerinti vegyületeket kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható sóikká vagy észtereikké alakíthatjuk az irodalomból ismert módszerekkel.

A jelen találmány további részleteit az alábbi példákkal illusztráljuk. A példák nem korlátozó jellegűek.

5 **1. példa**

1-Propil-4,9-dihidro-3H- β -karbolin

8,00 g, 50,0 mmól triptamint feloldunk 150 ml etil-acetátban, és lassan hozzáadunk 4,80 ml, 52,0 mmól n-vajsavat. 4 órát 0 °C-on állni hagyjuk, majd a reakcióelegyet leszűrve 12,30 g, 49,5 mmól triptamin-butirátot kapunk, melyet megolvasztunk. Az olvadékot 200 °C-on melegítjük, és 30 percig ezen a hőmérsékleten tartjuk. A keletkezett vizet Dean-Stark készüléken eltávolítjuk. A hűtés után az olvadékot összekeverjük 120 ml toluollal, és hozzáadunk 23,5 ml, 257,7 mmól frissen desztillált foszforoxi-kloridot, majd a reakcióelegyet 4 órát visszafolyatós hűtő alatt melegítjük. Az oldatot vákuumban lepároljuk, és a sötét olajat 3x50 ml 20 %-os ecetsav-oldattal összekeverjük. A szilárd anyagot leszűrjük, a vizes oldatot 25 %-os ammónium-hidroxiddal hűtés közben meglúgosítjuk, és 3x50 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószerrel leszűrjük, és a szűrletet lepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet oszlopkromatográfiásan szilikagélen tisztítunk, diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyével eluáljuk.

NMR: 1,00 (t, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 7,00-7,62 (m, 4H), 8,94 (széles s, 1H).

MS: 212 (28 %), 211 (12 %), 197 (25 %), 184 (100 %), 169 (13 %).

2. példa

25 1-Izobutil-4,9-dihidro-3H- β -karbolin

Az 1. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy n-vajsav helyett izovaleriánsavat használunk.

NMR: 0,98 (d, 6H), 2,16 (m, 1H), 2,54 (d, 2H), 2,86 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 7,00-7,62 (m, 4H), 8,60 (széles s, 1H).

30 MS: 226 (16 %), 211 (18 %), 184 (100 %), 169 (13 %).

3. példa

1-Butil-4,9-dihidro-3H- β -karbolin

Az 1. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy n-vajsav helyett n-valeriánsavat használunk.

NMR: 1,00 (t, 3H), 7,00-7,62 (m, 4H), 8,64 (széles s, 1H).

MS: 226 (18 %), 211 (18 %), 184 (100 %), 169 (14 %).

5 4. példa

1-(2-Metil-butil)-4,9-dihidro-3H- β -karbolin

Az 1. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy n-vajsav helyett 3-metil-valeriánsavat használunk.

NMR: 0,84 (t, 3H), 0,87 (d, 3H), 7,05-7,60 (m, 4H), 12,2 (széles s, 1H).

10 MS: 240 (9 %), 225 (10 %), 211 (10 %), 185 (13 %), 184 (100 %), 183 (14 %), 155 (24 %).

5. példa

1-Ciklohexil-metil-4,9-dihidro-3H- β -karbolin

15 Az 1. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy n-vajsav helyett ciklohexil-ecetsavat használunk.

NMR: 1,0-1,9 (m, 11H), 2,56 (d, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 7,14-7,63 (m, 4H), 8,55 (széles s, 1H).

MS: 266 (8 %), 185 (15 %), 184 (100 %), 183 (12 %), 155 (17 %).

6. példa

20 1 β -Izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12 β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin

2,56 g, 11,5 mmól 4,9-dihidro-1-izobutil-3-H-pirido[3,4-b]indolt (2. példa), 2 ml N-etil-diizopropil-amint és 1,35 ml, 13,8 mmól 1-bróm-3-klór-propánt oldunk 50 ml acetonitrilben. Az elegyet argonban 8 órát visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert lepárolva 20 ml metanolt és 1,3 g, 34,5 mmól nátrium-bórhidridet adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órát szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 25 20 ml vizet. A reakcióelegyet 3x50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószert leszűrjük, a szűrletet lepárolva cím szerinti vegyületet kapunk, melyet oszlopkromatográfiásan szilikagélén tisztítunk, diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyével eluálunk.

30 NMR: 1,02 (széles s, 6H), 7,11 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,85 (széles s, 1H).

MS: 267 (100 %), 253 (20 %), 197 (35 %), 170 (30 %), 169 (30 %).

7. példa

2-(1 α ,2,3,4,6,7,12,12b β -Oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-butan-2-ol

190 mg, 0,7 mmól 1-(1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-
 etanon (Tetrahedron Lett. 30 (1989) 719-722) 5 ml diklór-metános oldatához -60
 5 °C-on hozzáadunk 1,0 moláros 0,11 ml, 0,8 mmól etil-magnézium-bromidot. A re-
 akcióelegyet ezen a hőmérsékleten 30 percig, és szobahőmérsékleten 2 órát ke-
 verjük. Hozzáadunk 10 ml vizet, és a reakcióelegyet 3x50 ml diklór-metánnal
 extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szá-
 rítószeret leszűrjük, a szűrletet lepárolva cím szerinti vegyületet kapunk, amelyet
 10 szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 95:5 ará-
 nyú elegyével eluálunk.

NMR: 0,97 (t, 3H), 1,30 (s, 3H), 4,69 (széles s, 1H), 7,00-7,50 (m, 4H), 8,36
 (széles s, 1H).

MS: 297 (100 %), 281 (30 %), 269 (35 %), 225 (28 %), 197 (45 %), 170 (35
 15 %), 169 (34 %).

8. példa

2-(1 α ,2,3,4,6,7,12,12b β -Oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-propan-2-ol

A 7. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy etil-
 magnézium-bromid helyett metil-magnézium-bromid felesleget használunk.

NMR: 1,37 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 4,73 (széles s, 1H), 7,00-7,50 (m, 4H), 8,18
 20 (széles s, 1H).

MS: 283 (100 %), 267 (42 %), 225 (33 %), 197 (60 %), 170 (50 %), 169 (50
 %).

9. példa

1 α -Izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol

(A vegyület)

5,13 g, 23,0 mmól 4,9-dihidro-1-izobutil-3-H-pirido[3,4-b]indolt, 4 ml N-etil-
 diizopropil-amint és 2,7 ml, 27,6 mmól 1-bróm-3-klór-propánt 100 ml acetonitrilben
 oldunk. Az elegyet argonáramban 8 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A sö-
 30 tét oldatot olajjá koncentrálnak, melyet 20 %-os nátrium-hidroxiddal kezelünk. 10
 percig keverjük, majd az oldatot 3x50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített
 szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószeret leszűrjük, a szűr-
 letet bepárolva a megfelelő enamint kapjuk, amelyet feloldunk 100 ml

acetonitrilben, és hozzáadunk 7,0 g, 27,6 mmól jódot és 4,6 g, 27,6 mmól kálium-jodidot. A reakcióelegyet levegőn keverjük sötétben 3 óra hosszat. Az 50 ml metanol oldószer lepárlása után és hűtés közben hozzáadunk 2,6 g, 69 mmól nátrium-bórhidridet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, és hozzáadunk 20 ml vizet. A reakcióelegyet 3x50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószert leszűrjük, a szűrletet lepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk, melyet szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyével eluálunk.

NMR: 0,47 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 3,48 (széles s, 1H), 7,00-7,50 (m, 4H), 8,92

(széles s, 1H).

MS: 284 (14 %), 239 (13 %), 171 (100 %), 170 (16 %), 169 (33 %).

10. példa

1 α -Etil-2 α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol

(B vegyület)

A 9. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 4,9-dihidro-1-izobutil-3-H-pirido[3,4-b]indol helyett 4,9-dihidro-1-propil-3-H-pirido[3,4-b]indolt, és 1-bróm-3-klór-propán helyett 1,3-dibróm-butánt használunk.

NMR: 0,69 (t, 3H), 1,00 (d, 3H), 3,20 (széles s, 1H), 7,00-7,60 (m, 4H), 9,04 (széles s, 1H).

MS: 284 (5 %), 267 (15 %), 225 (100 %), 210 (15 %), 195 (15 %), 182 (72 %), 171 (41 %), 170 (22 %), 169 (32 %).

11. példa

9-Fluor-1 α -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol

A 9. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy a 2. példában leírt módon 5-fluor-triptaminból előállított 6-fluor-1-izobutil-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol használunk 4,9-dihidro-1-izobutil-3H-pirido[3,4-b]indol helyett.

NMR: 0,45 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 3,32 (s, 1H), 6,8-7,25 (m, 3H), 8,94 (széles s, 1H).

MS: 302 (26 %), 203 (13 %), 189 (100 %), 161 (26 %).

12. példa

1-s-Butil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol (izomerek
elegye) (C vegyület)

A 9. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 1-(2-metil-butil)-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indolt használunk 4,9-dihidro-1-izobutil-3H-pirido[3,4-b]indol helyett.

NMR: 0,48 (d, 3H, fő izomer), 0,69 (t, 3H, kisebb izomer), 0,82 (t, 3H, fő izomer), 0,92 (d, 3H, kisebb izomer), 3,30 (s, 1H), 7,0-7,5 (m, 4H), 8,88 (széles s, 1H, kisebb izomer), 8,93 (széles s, 1H, fő izomer).

MS: 298 (23 %), 172 (24 %), 171 (100 %), 170 (15 %), 169 (23 %), 143 (29 %).

13. példa

1-Ciklohexil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol

A 9. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 1-ciklohexil-metil-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indolt használunk 4,9-dihidro-1-izobutil-3H-pirido[3,4-b]indol helyett.

NMR: 3,35 (széles s, 1H), 7,02-7,55 (m, 4H), 8,98 (széles s, 1H).

MS: 324 (21 %), 172 (12 %), 171 (100 %), 170 (10 %), 169 (15 %), 143 (22 %).

14. példa

(1α-izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol

A 9. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy oxidáció helyett jódot és kálium-jodidot használunk, a kapott enamint 40 %-os vizes formaldehiddel kezeljük, és a reakcióelegyet 3 órát melegítjük refluxig, és az oldószert lepároljuk. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk, és telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószert leszűrjük, a szűrletet lepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet oszlopkromatográfiá-

NMR: 0,58 (széles s, 3H), 0,82 (d, 3H), 3,07 (széles s, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,00-7,50 (m, 4H), 9,41 (széles s, 1H).

MS: 298 (100 %), 297 (55 %), 281 (60 %), 170 (75 %), 169 (52 %).

15. példa

(1α-n-Propil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol

A 14. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 4,9-dihidro-1-butyl-3-H-pirido[3,4-b]indolt használunk 4,9-dihidro-1-izobutil-3-H-pirido[3,4-b]indol helyett.

NMR: 0,81 (t, 3H), 3,34 (széles s, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 7,00-7,50 (m, 4H), 10,07 (széles s, 1H).

MS: 298 (100 %), 297 (65 %), 281 (67 %), 170 (75 %), 169 (52 %).

16. példa

5 (1 α -Metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol

A 14. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 1-
-etil-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indolt használunk 4,9-dihidro-1-izobutil-3H-
-pirido[3,4-b]indol helyett.

10 NMR: 0,91 (s, 3H), 3,37 (széles s, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 7,0-7,6 (m, 4H), 9,78 (széles s, 1H).

MS: 270 (97 %), 269 (100 %), 253 (53 %), 197 (48 %), 170 (68 %), 169 (62 %).

17. példa

(1 α -Etil-1,4,6,7,12,12b β -hexahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol

15 0,34 g, 2,0 mmól 3,4-dihidro- β -karbolin és 0,39 g, 2,5 mmól etil-2-etil-penta-
2,4-dienoát 5 ml klór-benzollal képezett elegyét 16 órát visszafolyató hűtő alatt
melegítjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot oszlopkromatografáljuk
szilikagélen, és diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyével eluálva az észter
intermediert kapjuk. Ezt a terméket a szokott módon lítium-alumínium-hidriddel
20 vízmentes tetrahidrofuránban redukálva kapjuk a cím szerinti vegyületet.

NMR: 0,82 (t, 3H), 3,69 (d, 1H), 3,70 (széles s, 1H), 3,90 (d, 1H), 5,42 (ddd, 1H), 5,97 (ddd, 1H), 7,0-7,5 (m, 4H), 10,02 (széles s, 1H).

MS: 282 (31 %), 171 (14 %), 170 (100 %), 169 (52 %).

18. példa

25 2 β -Metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin

és

2 α -Metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin

(D vegyület)

30 1,16 g, 14,7 mmól piridint és 3,0 g, 13,4 mmól triptofil-bromidot feloldunk 15
ml vízmentes dietil-éterben. A reakcióelegyet 60 °C-on keverés közben addig me-
legítjük, ameddig az oldószer teljesen le nem párolódik. Az elegyet ezután 100 °C-
on 2 órát melegítjük, és így a megfelelő piridinium-bromid-sót kapjuk. Ezt feloldjuk
100 ml metanolban, és hűtés közben részletekben hozzáadunk 1,52 g, 40,1 mmól

nátrium-bórhidridet. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 4 órát keverjük, majd hozzáadunk 20 ml vizet. A reakcióelegyet 3x30 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószeret leszűrjük, és a szűrletet lepároljuk. A maradékot 100 ml vízmentes diklór-metánban feloldjuk, és hozzáadunk 2,91 g, 13,3 mmól di-t-butil-dikarbonátot és 0,149 g, 1,2 mmól 4-(dimetil-amino)-piridint. A reakcióelegyet 2 óra hosszat szobahőmérsékleten argonáramban keverjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével eluáljuk. A kapott viszkózus olajat 40 ml diklór-metánban feloldjuk, és hozzáadunk 2,54 g, 13,3 mmól mCPBA-t. Az oldatot 2 órát 0 °C-on keverjük, majd az oldószert lepároljuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével eluálva a Boc-N_b-oxidot kapjuk.

0,59 g, 1,7 mmól Boc-N_b-oxid 15 ml diklór-metános kevert oldatához 0 °C-on lassan 3 ml trifluor-ecetsavanhidridet adunk. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, és 2 órát szobahőmérsékleten tovább keverjük, majd az oldószert lepároljuk. 20 ml sósavgázzal telített metanolt adunk hozzá, és az elegyet 2 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Lúgos feldolgozás és szilikagélen oszlopkromatográfiásan végzett tisztítás után, melynek során diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével eluálunk, két étert kapunk.

20 2β -Metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin:
NMR: 1,54 (ddd, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,38 (dddd, 1H), 3,43 (s, 3H), 7,00-7,50 (m, 4H), 7,77 (széles s, 1H).

MS: 256 (100 %), 255 (86 %), 255 (59 %), 197 (35 %), 169 (30 %).

25 2α -Metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin:
NMR: 3,41 (s, 3H), 3,67 (széles s, 1H), 3,68 (széles d, 1H), 7,00-7,50 (m, 4H), 7,72 (széles s, 1H).

MS: 256 (100 %), 255 (75 %), 255 (70 %), 223 (45 %), 197 (40 %), 170 (45 %), 169 (65 %).

19. példa

30 1-(1,2 α ,3,4,6,7,12,12b α -Oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-1-ol

0,086 g, 0,3 mmól 1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-karbaldehyd (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 22 (1995), 2317-2318) 2 ml diklór-metános oldatához -60 °C-on hozzáadunk 0,22 ml, 1,7 mmól 1 moláros etil-



magnézium-bromidot. A reakcióelegyet 4 órát argonáramban keverjük. Vizes nátrium-hidroxiddal feldolgozzuk, majd diklór-metánnal extraháljuk, oszlopkromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk, diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

5 NMR: 1,02 (t, 3H), 1,93 (széles d, 1H), 2,30 (széles d, 1H), 6,80-7,40 (m, 4H).

MS: 284 (95 %), 283 (100 %), 225 (80 %), 169 (36 %).

20. példa

(1,2 α ,3,4,6,7,12,12b α -Oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol

10 88 mg, 0,31 mmól 1,2 α ,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-karbonsav-metilészter 3 ml vízmentes tetrahidrofurános oldatához hozzácepegetjük 1 ml, 3,0 mmól metil-magnézium-klorid 3 moláros tetrahidrofurános oldatát. A kapott oldatot ezután 90 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A 7. példa szerint az elegyet feldolgozva nyers alkoholt kapunk, melyet szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyével eluálva
15 kapjuk a cím szerinti vegyületet.

NMR: 1,20 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 3,28 (széles d, 1H), 7,0-7,5 (m, 4H).

MS: 284 (86 %), 283 (65 %), 225 (100 %).

21. példa

20 (1,2 α ,3,4,6,7,12,12b β -Oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol

A 20. példa szerint 64 mg, 0,23 mmól 1,2 α ,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-karbonsav-metilészter 3 ml vízmentes tetrahidrofurános oldatát és 0,7 ml, 2,1 mmól metil-magnézium-klorid 3 moláros tetrahidrofurános oldatát 90 percig forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A fenti módon feldolgozva,
25 szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítva, diklór-metán és metanol 90:10 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

NMR: 1,17 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 4,57 (széles s, 1H), 7,0-7,5 (m, 4H), 8,65 (széles s, 1H).

MS: 284 (58 %), 283 (53 %), 225 (100 %).

30 22. példa

(2 α -Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-metanol

0,36 g, 3,6 mmól diizopropil-amin 4 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített kevert oldatához -50 °C-on hozzáadunk 2,0 ml, 3,6 mmól n-butillítiumot 1,8

moláros hexános oldat formájában. Az elegyet hagyjuk -30 °C-ra 15 percig melegedni, majd lehűtjük -70 °C-ra. Ezen a hőmérsékleten hozzáadunk 0,64 g, 3,6 mmól hexametil-foszforamidot. Ezen a hőmérsékleten még 30 percig keverjük, majd hozzáadunk 0,42 g, 1,48 mmól metil-1-[2-(3-indolil)-etil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-karboxilátot 7 ml tetrahidrofuránban. -70 °C-on 20 percig keverjük, majd az elegyet -40 °C-ra hagyjuk 15 percig felmelegedni. Ezen a hőmérsékleten hozzáadunk 0,3 g, 3,6 mmól etil-jodidot, és még 1 órát keverjük. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, majd még 15 perc múlva az elegyet 5 %-os ammóniával beagyasztjuk. A vizes fázist 3x20 ml diklór-metánnal extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, az oldószert lepárolva nyers enamint kapunk, melyet 50 ml, hidrogén-kloriddal telített metanolban feloldunk, és a kapott oldatot szobahőmérsékleten 16 órát keverjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal kezeljük. Diklór-metánnal extraháljuk, majd az oldószert az extrakciós folyamat után lepárolva nyers terméket kapunk, melyet szilikagélen oszlopkromatográfiának vetünk alá, diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével eluálva az intermedier észtert, azaz 2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-karbonsav-metilésztert kapunk. Ezt a vegyületet ezután lítium-alumínium-hidriddel kezeljük vízmentes tetrahidrofuránban a szokott módon, és így szilikagélen oszlopkromatografálva, diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyével eluálva a cím szerinti alkoholt kapjuk.

NMR: 0,90 (t, 3H), 3,29 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,52 (széles d, 1H), 7,0-7,5 (m, 4H).

MS: 284 (100 %), 283 (98 %), 253 (33 %), 197 (37 %), 170 (33 %), 169 (40 %), 156 (34 %).

23. példa

(1 α -Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-metanol

51 mg, 0,16 mmól 22. példa szerinti észter intermedier, azaz 2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-karbonsav-metilészter 4 ml trifluor-ecetsavas oldatát visszafolyató hűtő alatt argonáramban 16 órát melegítjük. A savat lepároljuk, a maradékot vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal kezeljük. Diklór-metánnal extraháljuk, majd a két diasztereomer 20:80 arányú nyers elegyét kapjuk, azaz 2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-

-karbonsav-metilészter és 2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]-kinolizin-2-karbonsav-metilészter elegyét kapjuk. Az utóbbi izomert oszlopkromatográfiásan szilikagélen elválasztjuk, diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyével eluáljuk, és a szokott módon lítium-alumínium-hidriddel vízmentes tetrahydrofuranban redukáljuk. A fenti módon tisztítva kapjuk a cím szerinti alkoholt.

NMR: 0,87 (t, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 7,0-7,5 (m, 4H).

MS: 284 (95 %), 283 (100 %), 253 (30 %), 197 (30 %), 170 (17 %), 169 (23 %), 156 (19 %).

24. példa

1-(2 α -Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-etanon és

2-2(α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol

A 20. példa szerint a 22. példában kapott 230 mg, 0,74 mmól észter intermediér, azaz 2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-karbonsav-metilészter 9 ml vízmentes tetrahydrofuranos elegyét és 3,7 ml, 11,1 mmól metilmagnézium-klorid 3 moláros tetrahydrofuranos elegyét egész éjjel melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A szokott módon feldolgozzuk, szilikagélen oszlopkromatografáljuk, diklór-metán és metanol 98:2 - 95:5 arányú elegyével eluálva a két vegyület 5:1 arányú elegyét kapjuk.

1-(2 α -Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-etanon:

NMR: 0,82 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,44 (széles d, 1H), 7,05-7,50 (m, 4H), 8,05 (széles s, 1H).

MS: 296 (83 %), 295 (62 %), 253 (100 %), 184 (95 %).

2-(2 α -Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol:

NMR: 1,05 (t, 3H), 1,24 (s, 6H), 3,42 (széles d, 1H), 7,05-7,50 (m, 4H), 7,88 (széles s, 1H).

MS: 312 (48 %), 311 (37 %), 253 (100 %).

25. példa

1-(2 α -Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-etanol

A fenti reakcióban kapott ketont nátrium-bórhidriddel metanolban redukáljuk a szokott módon, és a cím szerinti alkoholt a diasztereomerek elválaszthatatlan elegye formájában kapjuk.

NMR: 0,95 (t, 3H, kisebb), 1,18 (t, 3H, fő), 3,61 (q, 1H, kisebb), 3,67 (q, 1H, fő).

MS: 298 (100 %), 297 (64 %), 253 (87 %).

26. példa

5 2,3,4,5,7,8,13,13b-Oktahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol

(E vegyület)

0,20 g, 1,2 mmól triptamin 5,0 ml xilollal képezett oldatához 0,14 g, 1,2 mmól ϵ -kaprolaktamot adunk. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 7 órát forraljuk, majd az oldószert lepároljuk, a maradékot feloldjuk 5,0 ml toluolban, hozzáadunk 0,65 ml frissen desztillált foszforoxi-kloridot, és a reakcióelegyet 9 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldatot vákuumban lepároljuk, a maradékot 3x10 ml 20 %-os ecetsav oldattal összekeverjük. A szilárd anyagot leszűrjük, és a vizes oldatot 25 %-os ammónium-hidroxiddal hűtés közben meglúgosítjuk pH = 11-re, és 3x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokhoz 6 ml 4 moláras nátrium-hidroxidot adunk, és ezt az elegyet 1 órát visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószert leszűrjük, a szűrletet bepárolva olajat kapunk, amelyet 30 ml metanolban oldunk. A hideg oldathoz 0,2 g, 5,6 mmól nátrium-bórhidridet adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órát keverjük. Lassan vizet adunk hozzá, és az elegyet 3x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószert leszűrjük, és az oldószert lepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk, melyet oszlopkromatográfiásan tisztítunk szilikagél oszlopon, diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyével eluáljuk.

NMR: 4,03 (széles d, 1H), 7,11-7,46 (m, 4H), 8,05 (széles s, 1H).

25 MS: 240 (52 %), 239 (100 %), 198 (10 %), 170 (24 %).

27. példa

1 α -Etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol

0,05 g, 0,1 mmól 1 α -etil-1 β -hidroxi-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin és 0,05 g, 0,9 mmól kálium-hidroxid 1 ml acetonos oldatához 0,02 ml, 0,3 mmól jód-metánt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, majd lassan hozzáadunk vizet, és a reakcióelegyet 3x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószert leszűrjük, a szűrletet lepárolva a cím szerinti vegyületet kap-

juk, amelyet szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 95:5 arányú elegyével eluálunk.

NMR: 0,71 (t, 3H), 1,01 (m, 2H), 3,59 (széles s, 1H), 3,72 (s, 3H), 7,00-7,50 (m, 4H).

5 MS: 284 (21 %), 283 (100 %), 185 (60 %), 170 (10 %).

28. példa

1 α -Etil-12-etil-1,2,3,4,6,7,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol

A 27. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy jódmétán helyett jódetánt használunk.

10 NMR: 0,71 (t, 3H), 1,00 (m, 2H), 1,07 (t, 3H), 3,60 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,00-7,50 (m, 4H).

MS: 298 (29 %), 297 (19 %), 199 (100 %), 171 (33 %).

29. példa

1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol

15 0,48 g, 3,0 mmól 2-(3-benzo[b]furanil)-etil-amin 5,0 ml xilolos oldatához 0,34 g, 3,0 mmól α -metil- δ -valerolaktont adunk. Az elegyet 7,5 órát visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert lepárolva a maradékot 6,0 ml toluolban feloldjuk, hozzáadunk 0,72 ml frissen desztillált foszforoxi-kloridot, és a reakcióelegyet 11 órát visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a
20 kapott olajat összekeverjük 3x20 ml 20 %-os ecetsav oldattal. A szilárd anyagot leszűrjük, a vizes oldatot 25 %-os ammónium-hidroxiddal hűtés közben pH 11-re lúgosítjuk, és 3x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokhoz 12,5 ml 4 moláros nátrium-hidroxidot adunk, és ezt az elegyet visszafolyató hűtő alatt 1 órát melegítjük. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szá-
25 rítószert leszűrjük, a szűrletet bepárolva a megfelelő enamint kapjuk, amelyet a 9. példa szerint oxidálunk.

NMR: 1,18 (s, 3H), 3,25 (széles d, 1H), 7,10-7,50 (m, 4H).

MS: 257 (25 %), 242 (10 %), 172 (100 %).

30. példa

30 (1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol

A 29. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy a keletkezett enaminhoz lassan hozzáadunk 40 %-os vizes formaldehidet. A reak-

cióelegyet 3,5 órát visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot etil-acetáttal hígítjuk, telített konyhasóoldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószert leszűrjük, a szűrletet lepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével eluálunk.

NMR: 0,89 (s, 3H), 3,40 (széles s, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 7,10-7,50 (m, 4H).

MS: 271 (69 %), 270 (100 %), 198 (45 %), 171 (52 %), 170 (60 %).

31. példa

1 α -Izopropil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol

A 9. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 2-(3-benzo[b]furanil)-etil-amint használunk triptamin helyett.

NMR: 1,00 (m, 6H), 7,25 (m, 2H), 7,44 (m, 2H).

MS: 285 (23 %), 242 (10 %), 198 (10 %), 186 (23 %), 172 (100 %).

32. példa

1 α -Etil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol

A 29. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy α -etil- δ -valerolaktont használunk α -metil- δ -valerolakton helyett.

NMR: 0,73 (t, 3H), 3,22 (széles s, 1H), 7,00-7,30 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 2H).

MS: 271 (15 %), 186 (18 %), 173 (11 %), 172 (100 %), 170 (28 %).

33. példa

(1 α -Etil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol

A 30. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy α -etil- δ -valerolaktont használunk α -metil- δ -valerolakton helyett.

NMR: 0,62 (t, 3H), 3,48 (széles s, 1H), 3,52 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 7,00-7,30 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 2H).

MS: 285 (56 %), 284 (100 %), 268 (19 %), 198 (36 %), 172 (20 %), 171 (44 %), 170 (54 %).

34. példa

5,6,7,7a,11,11b,12-Dekahidro-6a,12-diaza-indeno[1,2-a]fluoren-11a-ol

A 29. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 2-(3-benzo[b]furanil)-etil-amin és α -metil- δ -valerolakton helyett triptamint és hexahidro-izobenzofurán-1-ont használunk.

NMR: 4,45 (széles d, 1H), 7,00-7,60 (m, 4H), 9,11 (széles s, 1H).

5 MS: 296 (8 %), 143 (100 %), 130 (81 %).

35. példa

1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13-Dekahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantrén

0,356 g, 1,26 mmól N-[2-(3-indolil)-etil]dekahidro-izokinolin 20 ml etanos oldatához 1,6 g higanysav-acetát és 1,88 g etilén-diamin-tetraecetsav-
10 -dinátriumsó-dihidrát 40 ml vízzel képezett oldatát adjuk, és a kapott elegyet visszafolyató hűtő alatt 3 órát forraljuk. A lehűtött elegyet pH 11-re lúgosítjuk híg ammónium-hidroxiddal, majd 3x30 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves rétegeket nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, az oldószert lepároljuk, így regioizomerek elegye formájában nyers enamint kapunk, melyet közvetlenül
15 felhasználunk a következő lépésben (36. példa). A tiszta enamint szilikagélen oszlopkromatográfiásan kapjuk, diklór-metán, metanol és trietil-amin 98:1:1 arányú elegyével eluálva.

36. példa

2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β -Dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-
20 -13c β -ol

(F vegyület)

A 9. példához hasonlóan 0,42 g, 1,51 mmól, 35. példa szerinti nyers enamint 0,21 g kálium-jodiddal és 0,32 g jóddal kezeljük 30 ml acetonitrilben. 0,29 g nátrium-bórhidriddel redukáljuk 30 ml metanolban, majd a nyersterméket szilikagélen
25 oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyével eluálva tiszta alkoholt kapunk.

NMR: 3,18 (széles s, 1H), 7,0-7,55 (m, 4H), 9,18 (széles s, 1H).

MS: 296 (25 %), 295 (10 %), 185 (15 %), 171 (100 %).

37. példa

(2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β -Dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]-
30 fenantrenil)-13c β -metanol

150 mg, 1,51 mmól 35. példa szerinti tiszta enamint, 2 ml 36 %-os vizes formaldehid és 0,2 ml N-etil-diizopropil-amin 10 ml acetonitrillel képezett oldatát

3 órát forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A nyers terméket feldolgozzuk, szilikagél oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, diklór-metán és metanol 98:2 arányú elegyével eluálva a tiszta alkoholt kapjuk.

NMR: 3,29 (széles s, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 7,0-7,5 (m, 4H), 10,05 (széles s, 1H).

MS: 310 (88 %), 309 (100 %), 293 (34 %), 197 (67 %), 184 (35 %), 170 (90 %), 169 (77 %).

38. példa

3β,4α-Dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin

0,422 g, 1,65 mmól N-[2'-(3'-indolil)-etil]-2,3-dimetil-piperidin 25 ml etanolos oldatához 2,1 g higany-acetátot és 2,46 g etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó-dihidráttal adunk 50 ml vízben, és a kapott elegyet 3 órát visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A lehűtött elegyet híg ammónium-hidroxiddal meglúgosítjuk, majd diklór-metánnal extraháljuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, az oldószert lepárolva nyers enamint kapunk, melyet feloldunk 30 ml etanolban, és jeges fürdőn hűtjük. Néhány csepp ecetsavat adunk hozzá, majd 0,322 g nátrium-bórhidridet adagolunk részletekben. 1,5 órát keverjük, majd az elegyet a szokott módon feldolgozzuk, és így a nyers terméket kapjuk, amelyet szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 98,5:1,5 arányú elegyével eluálva kapjuk a terméket.

NMR: 0,89 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 3,76 (széles d, 1H), 7,0-7,5 (m, 4H), 7,71 (széles s, 1H).

MS: 254 (95 %), 253 (100 %), 239 (30 %), 170 (31 %), 169 (36 %).

39. példa

(1α-Etil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il-metoxi)-ecetsav-etilészter

0,02 g, 0,07 mmól (1β-etil-1,2,3,4,6,7,12,12bα-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol (Gazz. Chim. Ital. 111 (1981) 257-267) 1 ml N-N-dimetil-formamid és toluol 1:1 arányú elegyével képezett oldatát hozzáadjuk előzőleg heptánnal mosott 6,8 mg, 0,27 mmól nátrium-hidridhez. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd hozzácsepegtetünk 0,009 ml, 0,084 mmól etil-bróm-acetátot 1 ml toluolban. Még 3 órát keverjük szobahőmérsékleten, majd lassan vizet adagolunk, és a reakcióelegyet 3x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szá-

rítószert leszűrjük, a szűrletet lepárolva kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelyet szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 5:5 arányú elegyével eluáljuk.

5 NMR: 0,61 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 3,49 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,30 (q, 2H), 4,55 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 10,64 (s, 1H).

MS: 370 (40 %), 369 (30 %), 283 (12 %), 267 (100 %), 197 (12 %), 170 (12 %), 169 (16 %).

40. példa

5,6,7,7a β ,8,9,10,11,11a β ,11b α -Dekahidro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-a]-

10 fluorén

0,70 g, 0,43 mmól 2-(3-benzo[b]furanil)-etil-amin 30 ml klór-benzolos oldatához 0,13 g, 0,87 mmól cisz-1,2-ciklohexán-dikarbonsavanhidridet adunk. Az elegyet 30 percig besugározzuk mikrohullámú kemencében 100 W-on, T=130 °C. A klór-benzolt 5 ml etanollal helyettesítjük, és hozzáadunk 82,7 mg, 2,18 mmól nátrium-bórhidridet. Az elegyet szobahőmérsékleten 18 órát keverjük, majd hozzáadunk vizet, és a terméket a szokott módon izoláljuk. Hozzáadunk 0,12 ml, 1,53 mmól trifluor-ecetsavat 10 ml diklór-metánban, és a reakcióelegyet 2 órát szobahőmérsékleten keverjük. 4 mól nátrium-hidroxiddal lúgosan feldolgozzuk, ebből amid intermediert kapunk, melyet feloldunk 15 ml dietil-éterben, hozzáadunk 0,1 g, 20 2,63 g lítium-alumínium-hidridet, és a reakcióelegyet 1,5 órát visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Hűtés közben lassan vizet adagolunk. A normális extrakciós folyamatok után a nyers terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, diklór-metán és metanol 90:10 arányú elegyével eluálva kapjuk a cím szerinti vegyületet.

25 NMR: 1,77 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 7,18-7,50 (m, 4H).

MS: 267 (46 %), 266 (100 %), 185 (52 %), 170 (12 %).

41. példa

1-Metil-1 α ,3,4,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén

30 (G vegyület)

A 26. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy α -metil- δ -valerolaktont és 2-(3-benzo[b]furanil)-etil-amint használunk ϵ -kaprolaktám és triptamin helyett.

NMR: 0,88 (d, 3H), 3,34 (széles s, 1H), 7,19-7,43 (m, 4H).

MS: 241 (40 %), 240 (50 %), 226 (100 %), 198 (10 %), 170 (68 %), 170 (24 %).

42. példa

5 (1-Hidroxi-metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol

A 41. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy δ -valerolaktont használunk α -metil- δ -valerolakton helyett, és a kapott enamint a 14. példa szerint formaldehiddel kezeljük.

10 NMR: 3,30 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,82 (s, 1H), 4,31 (d, 1H), 7,18-7,50 (m, 4H).

MS: 287 (56 %), 286 (60 %), 270 (40 %), 256 (100 %), 198 (34 %), 172 (26 %), 170 (54 %).

43. példa

15 1-Metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén

173,1 mg, 0,64 mmól 30. példa szerinti alkohol 5 ml tetrahidrofurános oldatát 153 mg, 6,38 mmól nátrium-hidridhez adagoljuk, amelyet előzőleg heptánnal mostunk. A reakcióelegyet 35 °C-on 1 órát keverjük, majd hozzácsepegtetünk 20 0,04 ml, 0,64 mmól jód-metánt 5 ml tetrahidrofuránban. A keverést még 1 órát folytatjuk. Lassan vizet adagolunk, és a reakcióelegyet 3x20 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószeret leszűrjük, a szűrletet lepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelyet szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítunk, diklór-metán és metanol 90:10 arányú elegyével eluáljuk.

25 NMR: 0,74 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,36 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 7,20-7,52 (m, 4H).

MS: 285 (80 %), 284 (100 %), 270 (20 %), 254 (98 %), 198 (35 %), 171 (82 %), 170 (70 %).

44. példa

30 2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13b β ,13c β -Dekahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]-fenantrén és 2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13b α ,13c β -dekahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]fenantrén

A 41. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy cisz-oktahidro-izokromen-1-ont használunk α -metil- δ -valerolakton helyett. A két izomert szilikagélen oszlopkromatográfiásan választjuk külön, etil-acetát és heptán, 70:30 arányú elegyével eluáljuk.

5 2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13b β ,13c β -Dekahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]-
fenantrén:

NMR: 3,28 (s, 1H), 7,17-7,53 (m, 4H).

MS: 281 (40 %), 280 (100 %), 238 (15 %), 198 (12 %), 170 (24 %).

2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13b α ,13c β -Dekahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]-

10 fenantrén:

NMR: 2,75 (d, 1H), 7,15-7,43 (m, 4H).

MS: 281 (38 %), 280 (100 %), 198 (16 %), 170 (30 %).

45. példa

1 α -Metil-1,3,4,5,6,11 α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-

15 -karbonsav-etilészter

0,375 g, 2,33 mmól 2-(3-benzo[b]furanil)-etil-amin és 0,97 ml, 7,0 mmól trietil-amin 3 ml diklór-metánnal képezett elegyéhez hozzáadunk 0,56 g, 2,33 mmól 5-klór-2-etoxi-karbonil-2-metil-valeroil-kloridot, amelyet a megfelelő 2-etil-származék előállítására leírtak a J. Org. Chem. 45 (1980) 32-34 irodalmi helyen, 4 ml diklór-metánban. 45 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd hozzáadunk vizet, és
20 diklór-metánnal extraháljuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószeret leszűrjük, az oldószeret lepárolva nyers amidot kapunk, melyet oszlopkromatográfiásan tisztítunk, etil-acetát és heptán 1:1 arányú elegyével eluálunk. 0,3 g, 0,82 mmól tiszta amidot feloldunk 3 ml toluolban, és hozzáadunk 0,38 ml, 4,1 mmól
25 foszforoxi-kloridot. Az elegyet 2 órát visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot 3 ml metanolban feloldjuk, és részletekben hozzáadunk 57 mg, 1,5 mmól nátrium-bórhidridet. Szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, majd az elegyhez vizet adunk, és etil-acetáttal extraháljuk. Nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, lepároljuk. A nyers észtert szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, etil-acetát és heptán 1:1 arányú elegyével eluáljuk.
30

NMR: 0,65 (t, 3H), 1,55 (s, 3H), 3,30 (széles s, 1H), 7,16-7,50 (m, 4H).

MS: 313 (70 %), 312 (100 %), 284 (22 %), 240 (32 %), 198 (80 %), 171 (35 %), 170 (95 %).

46. példa

1-Etoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]-fluorén

A 43. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy jódetánt használunk jód-metán helyett.

NMR: 0,74 (s, 3H), 1,17 (t, 3H), 3,37 (s, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,54 (q, 2H), 3,96 (d, 1H), 7,10-7,60 (m, 4H).

MS: 299 (70 %), 298 (92 %), 270 (40 %), 254 (100 %), 198 (34 %), 171 (86 %), 170 (72 %).

47. példa

(1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol

0,31 g, 8,23 mmól lítium-alumínium-hidrid 10 ml vízmentes tetrahidrofurános szuszpenziójához a 45. példa szerint leírt 2,74 mmól, 0,86 g észtert adunk 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt 1 órát melegítjük. Lassan hozzáadunk vizet, és a reakcióelegyet 3x20 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, és a szűrletet lepárolva a kívánt terméket kapjuk, amelyet szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítunk, etil-acetát és heptán 50:50 arányú elegyével eluáljuk.

NMR: 1,30 (s, 3H), 2,98 (széles s, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 4,33 (s, 1H), 7,15-7,55 (m, 4H).

MS: 271 (52 %), 270 (100 %), 198 (34 %), 172 (20 %), 171 (44 %), 170 (66 %).

48. példa

(1 α -Metil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indeno[2,1-a]kinolizin-1-il)-metanol

A 45. és 47. példák szerinti eljárásokat ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 2-(3H-benzo[b]furanil)-etil-amin helyett 2-(3H-inden-1-il)-etil-amint használunk.

NMR: 0,82 (s, 3H), 3,07 (széles s, 1H), 3,23 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H).

MS: 269 (43 %), 268 (100 %), 252 (29 %), 196 (36 %), 168 (40 %).

49. példa

1 α -Etil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-
-karbonsav-metilészter

5 A 45. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 5-
klór-2-etoxi-karbonil-2-etil-valeroil-kloridot használunk 5-klór-2-etoxi-karbonil-2-
metil-valeroil-klorid helyett.

NMR: 0,90 (t, 3H), 6,90-7,58 (m, 4H).

MS: 327 (72 %), 326 (100 %), 312 (20 %), 298 (20 %), 254 (30 %), 198 (54
%), 172 (60 %), 170 (90 %).

10 **50. példa**

1-Metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo-
[a]fluorén

A 43. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy a 47.
példa szerinti alkoholt használjuk kiindulási anyagként.

15 NMR: 1,44 (s, 3H), 2,99 (d, 1H), 3,15 (széles s, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,70 (d,
1H), 7,18-7,50 (m, 4H).

MS: 285 (84 %), 284 (100 %), 270 (14 %), 254 (92 %), 198 (34 %), 171 (74
%), 170 (50 %).

51. példa

20 (1 α -Etil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-il)-
-metanol

A 47. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy a 49.
példa szerinti észtert használjuk kiindulási anyagként.

NMR: 1,00 (t, 3H), 2,93 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 7,15-7,60 (m, 4H).

25 MS: 286 (90 %), 285 (68 %), 284 (100 %), 268 (16 %), 198 (22 %), 171 (22
%), 170 (36 %).

52. példa

1- β -Hidroxi-metil-1-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-
-6 β -karbonsav-metilészter

30 Megismételjük az 1 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-
1-il)-metanol előállítási eljárását (Gazz. Chim. Ital. 111 (1981) 257-267), azzal a
különbséggel, hogy triptamin helyett L-triptofán-metilésztert használunk.

NMR: 0,74 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,46 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 4,38 (széles s, 1H), 7,00-7,50 (m, 4H), 8,90 (széles s, 1H).

MS: 328 (26 %), 327 (100 %), 299 (38 %), 268 (32 %), 170 (10 %), 169 (24 %).

5 **53. példa**

1 α -Izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol

rezolválása

0,3 g, 1,1 mmól ($\pm$)-1 α -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]-kinolizin-1-ol és 0,16 g, 1,1 mmól L-borkősav 15 ml acetonnal képezett oldatát 30 percig melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Egész éjjel szobahőmérsékleten állni hagyjuk, ennek hatására 200 mg szilárd anyag ülepszik le. Metanolból kétszer átkristályosítva az izolált L-tartarátsót diklór-metánnal és 10 %-os nátrium-hidroxid oldattal kirázzuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. 116,6 mg (-)-1 α -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-olt kapunk: $[\alpha]_D = -64,5^\circ$ (c, 0,011 kloroformban). A másik enantiomert, azaz (+)-1 α -izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-olt: $[\alpha]_D = +64,5^\circ$ (c, 0,011 kloroformban) az anyalúgból hasonlóképpen izoláljuk.

54. példa

(1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-

20 metanol rezolválása

Az 53. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy L-borkősav és aceton helyett (+)-diacetil-L-borkősavanhidridet és izopropanolt használunk. Az elválasztott enantiomerek optikai tisztaságát királis HPLC-vel erősítjük meg (oszlop: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. CHIRACEL OJ, 0,46 x 25 cm, áramlás: 0,5 ml/perc, mobil fázis: n-hexán (Merck Uvasol for Spectroscopy)/izopropanol (Rathburn, HPLC-fok) (100:20), UV kimutatás 272 nm-nél, retenciós idők: 8,8 perc [(+)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol] és 11,1 perc [(-)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol].

30 **55. példa**

(1 α -Metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-

metanol rezolválása

Az 53. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy L-borkősav és aceton helyett (-)-di-para-toluoil-L-borkősav-monohidrátot és etil-acetátot használunk. Az elválasztott enantiomerek optikai tisztaságát királis HPLC-vel erősítjük meg (oszlop: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. CHIRACEL OJ, 0,46 cm x 25 cm, áramlás: 0,8 ml/perc, mobil fázis: n-hexán (Merck Uvasol for Spectroscopy)/izopropanol (Rathburn, HPLC-fok) (180:20), UV kimutatás 254 nm-nél, retenciós idők: 7,8 perc [(+)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol] és 12,6 perc [(-)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol].

56. példa

1-Metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén enantiomerek

A 43. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy tiszta enantiomereket, (+)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanolt és (-)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanolt használunk az 54. példa szerint előállítva, a 30. példában leírt alkohol helyett. A termékek optikai tisztaságát királis HPLC-vel igazoltuk (oszlop: ROCKLAND TECHNOLOGIES, INS ULTRON ES-OVM, dimenzió 4,6 cm x 15 cm, áramlás: 0,8 ml/perc, mobil fázis: 0,04 mól KH₂PO₄ (pH 4,6)/acetonitril (Merck Lichrosolv Izokratikus fokozat folyadékkromatográfiához) (90:10), retenciós idők: 3,8 perc [(-)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén] és 5,8 perc [(+)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén].

57. példa

1-Metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén enantiomerek

A 43. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy tiszta enantiomereket, azaz az 55. példa szerinti (+)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanolt és (-)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanolt használunk a 30. példa szerinti alkohol helyett. A termékek optikai tisztaságát királis HPLC-vel igazoltuk (oszlop: DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. CHIRACEL OJ, méretek: 0,46 x 25 cm, áramlás: 0,8 ml/perc, mobil fázis: n-hexán (Merck Uvasol for

Spectroscopy), retenciós idő: 5,6 perc [(+)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén] és 6,3 perc [(-)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén].

Az alábbi ismert vegyületeket állíthatjuk elő analóg módon, vagy az irodalomból ismert módszerekkel.

1 α -Metil-1,2,3,4,5,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol

(H vegyület): A 6. példa szerinti eljárást ismételjük meg, azzal a különbséggel, hogy 1-etil-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol használunk (J. Chem. Soc., Perkin Trans I (1977) 2109-2115) az 1-izobutil-4,9-dihidro-3H-pirido[3,4-b]indol helyett.

2 β -Metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-olt és 2 α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-olt állítunk elő az alábbi irodalmi helyeken leírt eljárásokkal: J. Org. Chem. 56 (1991) 2701-2712 és Chem. Ber. 106 (1973) 3106-3118.

1,2,3,4,6,7,12,12b β -Oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1 α -olt és 1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1 β -olt állítunk elő a Chem. Pharm. Bull. 34 (1986) 3713-3721 irodalmi helyen leírt eljárás szerint.

1,2,3,4,6,7,12,12b-Oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizint állítunk elő a J. Chem. Soc., Chem. Comm., (1972) 461 irodalmi helyen leírt eljárás szerint.

1,4,6,7,12,12b-Hexahidro-indolo[2,3-a]kinolizint (I vegyület) állítunk elő a Tetrahedron 45 (1989) 3975-3992 irodalmi helyen leírt eljárás szerint.

3,4,6,7,12,12b-Hexahidro-indolo[2,3-a]kinolizint és 1-etil-3,4,6,7,12,12b-hexahidro-indolo[2,3-a]kinolizint állítunk elő az alábbi irodalmi hely szerinti módszerrel: Bull. Soc. Chim. Fr. 7-8 (1976) 1222.

1 α -Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizint és 1 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizint (J vegyületet) állítunk elő a Tetrahedron 45 (1989) 7615-7630 módszer szerint.

1 α -Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-olt (K vegyület) és (1 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanolt (L vegyület) állítunk elő az alábbi módszerrel: Gazz. Chim. Ital. 111 (1981) 257-267.

Az (1 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanolt (M vegyületet) állítjuk elő a Indian J. Chem., Sect. B 22 (1983) 531 szerint.



A 3-etil-2-metil-1,4,6,7,12,12b-hexahidro-indolo[2,3-a]kinolizint (N vegyület) és a 3 α -etil-2 α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizint a Tetrahedron 46 (1990) 2633-2650 irodalmi hely szerint állítjuk elő.

5 A 2,3,5,6,7,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indolt állítjuk elő a J. Org. Chem. 53 (1988) 4236 szerint.

(1 β ,2,3,4,6,7,12,12b α -Oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanolt (O vegyület) állítunk elő a megfelelő észter redukálásával, amely szintézis megtalálható a Tetrahedron 52 (1996) 9925 irodalmi helyen.

10 Az 1-(1 α ,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-etanolt (P vegyület) állítjuk elő a megfelelő keton redukciójával, amely szintézis megtalálható a Tetrahedron Lett. 30 (1989) 719. oldalon.

Az 1 β -propil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizint állítjuk elő a J. Org. Chem. 34 (1969) 330 irodalmi helyen leírt módszer alapján.

15 1 α -Etil-1 β -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizint állítunk elő a J. Chem. Res. (S) (1995) 382 irodalmi hely szerinti módszerrel.

2 β -Terc-butil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizint és 2 β -terc-butil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizint (Q vegyület) állítunk elő a Tetrahedron 45 (1989) 3975 helyen leírt módszerrel.

20 2-terc-Butil-1,4,6,7,12,12b-hexahidro-indolo[2,3-a]kinolizint és 2-terc-butil-3,4,6,7,12,12b-hexahidro-indolo[2,3-a]kinolizint állítunk elő a Tetrahedron 47 (1991) 2879-2894 irodalmi helyen található módszerrel.

(-)-1 α -Etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-olt és (+)-1 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-olt állítunk elő a racém elegy rezolválásával (K vegyület).

25 Mint már említettük, a találmány szerinti vegyületek érdekes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, mégpedig az alfa2 adrenoceptorok irányában affinitást mutatnak. A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatását farmakológiai teszttel mutatjuk be.

1.KÍSÉRLET: Alfa2-adrenoceptorokhoz kapcsolódó radioligandum

30 Az alfa2-adrenoceptor kötődési affinitását az 1. táblázatban mutatjuk be. Sok vegyület az összes alfa2-receptorra nagy affinitású ligandumokat mutat, de néhány a vegyületek közül az alfa2-altípushoz használható szelektivitása miatt.

1. táblázat - Radioligandum kötődési kísérletekből kapott, számított K_i értékek humán alfa2-adrenoceptor altípusokat expresszáló sejtek használatával

Vegyület	Kötődési affinitás (K_i ; nM)		
	alfa2A	alfa2B	alfa2C
A	480	330	61
B	130	160	25
C	710	580	87
D	29	81	17
E	30	110	26
F	514	nem mértük	70
G	96	nem mértük	22
H	280	45	23
I	150	460	85
J	210	520	75
K	359	245	31
L	85	20	18
M	440	470	110
N	130	1110	46
O	380	270	110
P	290	410	90
Q	27	40	6,4

II. KÍSÉRLET: Alfa2-adrenoceptorokon mutatott in vitro antagonizmus

A két vegyület (K és L) alfa2C-szelektivitást mutató funkciós aktivitását kötődési kísérletekkel határoztuk meg, mint a vegyületek azon tulajdonságát, hogy gátolják a ^{35}S -GTPgammaS-G proteinekhez történő, epinefrinnel stimulált kötődését (Jasper, J.R. és tsai, *Biochem. Pharmacol.* **55(7)** (1998) 1035-44) CHO sejtek membránjaiban, amelyek humán alfa2-adrenoceptor altípusokkal stabilan transzfektáltak. A K és L vegyület antagonistá tulajdonságait a 2. táblázatban mutatjuk be. Az eredmények azt mutatják, hogy a vegyületek az alfa2C- altípusokra szelektív antagonisták.

2. táblázat - A K és L vegyület K_B átlagos antagonistá hatása a humán alfa2-adrenoceptor altípusokra

Vegyület	Antagonista potenciál (K_B ; nM)		
	alfa2A	alfa2B	alfa2C
K	295	351	23
L	320	75	4,2

5 Az alfa2-szelektív vegyületek in vivo hatása

Az irodalomból jelenleg nem tudható meg, hogy milyen hatásokat lehet in vivo tulajdonítani egy szelektív alfa2C-antagonizmusnak. A meglévő tudás alapján és a mi korábbi tapasztalataink szerint kiválasztottunk két különböző viselkedési modellt, mégpedig a d-amfetamin által stimulált lokomotor aktivitás modellt, és az erőltetett úszótesztet annak érdekében, hogy demonstráljuk az egerek és patkányok központi idegrendszerében található specifikus alfa2C-antagonista hatásokat in vivo. Ezen módszerek kiválasztása lényegében az alfa2C-antagonisták teoretikai hatásának publikált hipotézisének alapul; megfelelő ligandumok hiányában ezeket a hipotéziseket a genetikailag megváltoztatott alfa2C-adrenoceptor expresszióval rendelkező egerek alkalmazásával végeztük (Scheinin, M. és tsai, *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85).

III. KÍSÉRLET: D-amfetamin által stimulált lokomotor hatás teszt

Nem-funkciós alfa2C-adrenoceptorokkal rendelkező, genetikailag módosított egerek (alfa2C-"knockout", alfa2C-KO) sokkal érzékenyebbek a pszichostimuláns d-amfetamin lokomotor fokozó hatására, és másrészt az alfa2C-adrenoceptor túlexpressziója egereken (alfa2C-OE) ellenkező hatáshoz vezet, azaz csillapítja a stimuláló hatást (Scheinin, M. és tsai, *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85). Ily módon fel lehetett tételezni, hogy az alfa2C-antagonista potenciálja a d-amfetamin lokomotor hatását.

25 A fenti feltételezést úgy teszteltük, hogy $n=10-12$ /dóziscsoportból álló egércsoportoknak $4 \mu\text{mol/kg}$ s.c. amfetamint adagoltunk önmagában vagy $3 \mu\text{mol/kg}$ s.c. találmány szerinti alfa2C-antagonistával együtt, vagy $1 \mu\text{mol/kg}$ s.c. alfa2-altípusú nem-szelektív hatású alfa2-antagonistával együtt (Haapalinna, A. és tsai, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582), majd ezt követő-

en mértük az egerek lokomotoros hatását az aktivitási vizsgálatra tervezett automatizált, infravörös fotosugárzású rendszer segítségével (PAS CageRack, San Diego Instruments, San Diego, CA., USA). Ahogy az várható volt mindkét tesztelt alfa2C-szelektív antagonistá növelte az egerek aktivitását (1a.+b. ábra), ahogy az alfa2C-antagonistára várható volt. A nem-szelektív alfa2-antagonista altípus a d-amfetamin hatást is fokozta. A tesztelt vegyületek nem befolyásolták az egerek alap lokomotoros aktivitását 0,1-10 mg/kg s.c. dózis mellett.

IV. KÍSÉRLET: Alfa2-agonista által előidézett szedálás antagonizmusa

A nem-szelektív alfa2-agonisták egyik prominens hatása rágcslókon az a tulajdonságuk, hogy alapos szedálást idéznek elő. Ez a hatás, amelyet az alfa2-agonista dexmedetomidin lokomotoros gátlásaként mértünk, nem módosult a genetikailag módosított alfa2C-expressziójú egereken (Scheinin, M. és tsai, *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85). Másrészt, a genetikailag megzavar alfa2A-adrenoceptoros egereken nem volt szedáló hatása az alfa2-agonistának (Hunter, J.C. és tsai, *British Journal of Pharmacology* **122(7)** (1997) 1339-44). Ezért, mint-hogy az alfa2-agonisták szedáló hatását általában az alfa2A-adrenoceptoroknak tudják be, várható, hogy az alfa2C-antagonisták nem módosítják jelentősen az alfa2-agonista által előidézett szedáló hatást. Ezt a feltételezést kísérletileg teszteltük, melynek során alfa2C-antagonista K vagy L vegyülettel előkezelt, vagy nem nem-szelektív antagonistá atipamezol altípussal előkezelt egereknek dexmedetomidint adagoltunk (Haapalinna, A. és tsai, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **356** (1997) 570-582). Ahogy az várható volt, az alfa2C-antagonisták nem mutattak világos hatást, míg az atipamezol hatékonyan antagonizálta a dexmedetomidin hatását. Ez az eredmény azt mutatja, hogy a találmány szerinti alfa2C-szelektív vegyületek nem mutatnak alfa2A-antagonizmust (2. ábra).

V. KÍSÉRLET: "Forced swimming test"

A "forced swimming test"-et, azaz FST-t, azaz Porsolt-féle tesztet általában az új antidepresszánsok farmakológiai szűrésénél alkalmazzák. Ebben a tesztben az antidepresszánsok a nem kezelt kontrollhoz viszonyítva megnövelik az állatok aktivitását. Az alfa2C-KO egereken hatékonyabbnak mutatkozott, és az alfa2C-OE egerek az FST-ben kevésbé aktívnak mutatkoztak (5,902,807 sz. USA szabadalmi leírás, és Scheinin, M. és tsai, *Life Sci* **68(19-20)** (2001) 2277-85). Ezért megvizsgáltuk, hogy van-e antidepresszáns-szerű hatás, azaz aktivitást növelő tulajdon-

ság az FST-ben egy szelektív alfa2C-antagonista esetében. A 3. ábra mutatja, hogy miként növelték az alfa2C-vegyületek ebben a tesztben a hatást, ahogy az a transzgén egereken végzett tanulmányok alapján várható volt (Scheinin, M. és tsai, Life Sci 68(19-20) (2001) 2277-85), és ahogy nemrég beszámoltak az újab-

5 ban kifejlesztett alfa2C-antagonistáról (WO 01/64645). A dezipramin és fluoxetin kontrollanyagok is hatásosak voltak, ez utóbbi vegyületek klinikailag hatásos antidepresszánsok. A nem-szelektív alfa2-antagonista atipamezol altípus nem rendelkezett antidepresszáns típusú hatással, ahogy az várható volt (WO 01/64645).

10 VI. KÍSÉRLET: "Startle" reflex szenzomotoros kapuzás gátlása

Egy "startle" reakció szenzomotoros kapuzás gátlása (PPI) az alacsony intenzitású, "nem-startling" inger által előidézett "startle" reakció csökkenésére utal, amelyet közvetlenül a "startle" inger előtt idéznek elő. A PPI-t a szenzomotoros kapuzás operációs mértékeként használhatjuk, és ez az összes

15 emlősben jelen van, beleértve a patkányokat és az embert is (Swerdlow, N.R. és tsai, The archives of general psychiatry 51 (1994) 139-154). A normálisan működő PPI-t pszichostimulánsokkal lehet megzavarni, ilyenek például a d-amfetamin vagy a fenciklidin (PCP), és klinikailag hatásos antipszichotikumokkal lehet visszafordítani.

20 Egy előzetes tanulmányban az alfa2C-KO mutációt meggyengült PPI-vel kapcsolták össze, míg az alfa2C-OE megnövekedett PPI-t demonstrált. Más szóval, a genetikailag megváltozott alfa2C-expresszió egereken oly módon kapcsolatos a PPI váltoásaival, hogy azt sugallja, hogy egy alfa2C-antagonista csökkenti a PPI-t (Scheinin, M. és tsai, Life Sci. 68(19-20) (2001) 2277-85). Ezt a hipotézist

25 önmagában a K és L vegyületekkel teszteltük a PPI PCP-felbomlása ellen.

10 patkányból álló csoportoknak adagoltunk alfa2C-antagonistát 20 perccel, és PCP-t vagy oldószert 10 perccel az akusztikus rezzenési reaktivitás mérése és a PPI mérése előtt, a rezzenési vizsgálatokra tervezett tesztrendszerben (SR-LAB, San Diego Instruments, CA, USA). Azt találtuk, hogy az alfa2C-antagonisták alkalmasak voltak a PCP által okozott PPI bomlás csökkentésére (3. ábra). Ez nem

30 volt várható, és ellenkezett a transzgén vizsgálatokon alapuló hipotézissel. A nem-szelektív alfa2-antagonista atipamezol különböző hatást idézett elő, mint amit megfigyeltünk a szelektív alfa2C-antagonistákkal: az atipamezol nem fokozta a

PPI-t, de növelte önmagában a "startle" reflexet (azaz a "startle"-t prepulzus nélkül) (4. ábra).

Következésképpen, az ebben a fejezetben prezentált eredmények azt mutatják, hogy az in vitro kísérletek alapján alfa2C-szelektívnek besorolt antagonisták alfa2C-szelektív antagonistaként működnek in vivo, és oly módon, ahogy ez az alfa2C-antagonizmusról szerzett tudás alapján várható volt. Azonban az a körülmény, hogy az alfa2C-antagonisták nem csökkentették a PPI-t az előrejelzések szerint, hanem ezzel ellenkezőleg, megnövelték a PPI-t, váratlannak volt minősíthető, és ez alapozza meg a találmány szerinti vegyületek most feltalált hasznosságának újdonságértékét.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk bármilyen olyan betegség vagy állapot kezelésére, amelyben az alfa2-antagonisták hatékonynak minősülnek. A vegyületeket az alfa-2-agonisták által előidézett ellentétes hatásokra is lehet használni. Ennek megfelelően, használhatók a találmány szerinti vegyületek a központi idegrendszer különböző rendellenességeinek kezelésére, ilyenek a különböző neurológiai, pszichiátriai és kognitív rendellenességek, pl. depresszió, szorongásos rendellenességek, poszt-traumatikus stressz rendellenesség, skizofrénia, Parkinson kór és egyéb mozgási rendellenességek. Ezenkívül alkalmazhatók különböző perifériás rendellenességek, pl. diabétesz, ortosztatikus hipotenzió, lipolitikus rendellenességek (pl. elhízás), Raynaud betegség vagy férfi vagy női szexuális működési zavarok kezelésére is.

A találmány szerinti szelektív alfa-2C antagonistákat a központi idegrendszer különböző rendellenességeinek vagy állapotainak kezelésére használhatjuk, ahol hasznosnak bizonyulnak az alfa-2C antagonisták, pl. különböző, stressz által előidézett mentális rendellenességek, Parkinson kór, depresszió, skizofrénia negatív tünetei, koncentrációhiány hiperaktivitási rendellenesség, poszt-traumatikus stressz rendellenesség és szorongásos rendellenességek tüneteinek csökkentése.

Ezenkívül a találmány szerinti alfa2C-antagonistáknak a PCP által felbontott PPI-re gyakorolt hatásának új és előzőleg nem publikált felismerései következtében az alfa2C-szelektív vegyületek alkalmazhatók szenzomotoros kapuzási hiányosságokkal kapcsolatos betegségek és állapotok kezelésére, különösen olyan állapotok és rendellenességek esetében, ahol a szenzomotoros kapuzási hiányosság érzékelési túláradást és kognitív fragmentációt idéz elő, és ezáltal a fi-

gyelem és a felfogás működési zavarait okozza. Az ilyen rendellenességek és állapotok például a következők: skizofrénia, kényszerképzetes rendellenesség, Tourette szindróma, szemhéjgörcs és más fokális disztóniák, temporális lebeny epilepszia pszichózissal, gyógyszerrel előidézett pszichózis (pl. dopaminerg szerek krónikus alkalmazásával előidézett pszichózis) (Braff, D.L. és tsai, Psychopharmacology (Berl) 156(2-3) (2001) 234-258), Huntington kór, Parkinson kór, a szexuális hormonok szintváltozásával előidézett rendellenességek (pl. premenstruációs szindróma) és pánik rendellenesség.

A fenti rendellenességekkel és állapotokkal rendszerint kapcsolatos tünetek például a hallucináció, érzéki csalódás, paratímia, zavarodottság, pszichotikus kognitív romlás (ideértve a gondolkodási és beszédhiányosságokat), szociális visszahúzódási és elvonási tünetek (ideértve a delíriumot), amelyek a dohányzás vagy alkohol- vagy gyógyszerfogyasztás megszüntetésével kapcsolatosak. Ezeket a tüneteket állatokon is észre lehet venni különleges körülmények között, pl. a szállítás alatt vagy gazdától való elszakítás esetén.

A hatás szelektivitása miatt a találmány szerinti alfa-2C antagonisták kevesebb vagy egyáltalán semmilyen, a nem-szelektív alfa2-antagonizmusnak tulajdonítható mellékhatással nem rendelkeznek, ilyen pl. a vérnyomás és a szívfrekvencia növekedése, nyáleválasztás fokozódása, gyomor-bél kiválasztás, szorongás fokozódása vagy "startle" reaktivitás önmagában (Ruffolo, R.R.J. és tsai, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32 (1993) 243-279).

A találmány szerinti vegyületet adagolhatjuk például enterálisan, topikálisan vagy parenterálisan, az adagoláshoz alkalmas gyógyszerkészítmény formájában, ahol a gyógyszerkészítmény legalább egy (I) általános képletű hatóanyagot tartalmaz gyógyászatilag elfogadható és hatékony mennyiségben, gyógyászatilag elfogadható hígítószerrel, hordozóval és/vagy segédanyaggal együtt, melyek az irodalomból ismertek. Az ilyen gyógyszerkészítmény előállítása is jól ismert az irodalomból.

A páciensnek adandó terápiás dózis függ az adagolandó vegyülettől, a beteg fajtájától, korától, nemétől, a kezelendő állapottól, valamint az adagolás módjától és módszerétől, és a szakember számára könnyen meghatározható. Ennek megfelelően az orális adagolás szokásos dózisa 5 µg/kg-tól 100 mg/kg-ig változik naponta, és a parenterális adagolásnál 0,5 µg/kg-tól 10 mg/kg-ig változik egy felnőtt emlős esetében.

A jelen találmány kiterjed továbbá a találmány szerinti vegyületre vagy észtereire vagy sójára alfa-2 antagonistaként történő felhasználásra. Ezenkívül a találmány szerinti vegyületet alkalmazhatjuk olyan betegség vagy állapot kezelésére, ahol az alfa-2 antagonisták, pl. alfa-2C antagonisták használatosa, ilyen pl. a központi idegrendszer állapotainak vagy betegségeinek kezelése. Az ilyen eljárás során gyógyászatilag hatékony mennyiségben adagoljuk a találmány szerinti vegyületet a páciensnek. A találmány kiterjed továbbá a találmány szerinti vegyületek alkalmazására gyógyszer előállítására, a fenti indikációk kezelésére.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a fenti megoldások módosíthatók anélkül, hogy a találmány lényegétől eltérnének. A szakember azt is nyilvánvalónak tartja, hogy a találmány nem korlátozódik az itt leírt megvalósítási formákra.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy észtere alkalmazása - ahol

X jelentése CR_2R_2' , O, S vagy NR_2 ;

Z jelentése $-CHR_8-(CH_2)_n-$ vagy vegyértékvonal;

R_1 jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, halo-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, ciano-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)- vagy karboxilcsoport;

R_2 és R_2' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy R_2 és R_2' a kapcsolódó szénatomokkal együtt karbonilcsoportot képez;

R_3 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halo-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénato-

- mos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-
 -(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos
 alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szén-
 atomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szén-
 atomos alkil-karbamoil)-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szén-
 atomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport
 szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer szubsztituálva lehet egymástól
 függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6
 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal, vagy R_3 és R_4 közül
 az egyik R_6 -tal vegyértékvonalat képez a gyűrűatomok között, amelyekhez
 kapcsolódnak;
- R_4 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxi-(1-6 szén-
 atomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6
 szénatomos alkil)-csoport;
- R_5 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos
 alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos
 alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénato-
 mos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril- (1-6 szénatomos
 alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6
 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-
 -CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénato-
 mos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-,
 mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)-, karboxil- vagy (1-6 szén-
 atomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos
 cikloalkil- vagy arilcsoport adott esetben egyszer vagy kétszer, egymástól
 függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6
 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal lehet szubsztituálva,
 vagy R_4 és R_5 a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal együtt kondenzált, 5-7-
 -tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely 1-3-szor lehet szubsztituálva
 R_9 -cel, amely egymástól függetlenül lehet hidroxil-, 1-6 szénatomos
 alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxi-
 -(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szén-
 atomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy
 di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos

- alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)- vagy oxocsoport;
- 5 R₆ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy R₆ aközött a gyűrűs atom között, melyhez kapcsolódik, és amelyhez R₇ kapcsolódik, vegyértékvonalat képez;
- 10 R₇ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- 15 R₈ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy csak ha n értéke 0, R₇ és R₈ a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal együtt kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely adott esetben egy-háromszor lehet szubsztituálva R₁₀-zel, mely minden esetben egymástól függetlenül lehet hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)- vagy oxocsoport;
- 20 R₁₅ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halo-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-karbamoil)- vagy karboxilcsoport;
- 30

R₁₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₇ és R₈ a gyűrűs szénatomokhoz kapcsolódik, amelyek szomszédosak;

m értéke 0 - 2; és

n értéke 0 vagy 1 -

5 azzal a megkötéssel, hogy a vegyület nem lehet 1,2,3,4,5,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciklopenta[a]fluor, gyógyszer előállítására, olyan betegség vagy állapot kezelésére, amelyben alfa-2 adrenoceptorok antagonistái használatosak.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyületben X jelentése NR₂.

10 3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazása, ahol a vegyületben m értéke 0; n értéke 0; R₂ jelentése hidrogénatom, R₃ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-
15 -CO-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport; R₅ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoport; R₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és R₇ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport.

20 4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a vegyületben R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, és R₄ jelentése hidroxil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport.

25 5. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a vegyületben R₄ és R₅ együtt a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal kondenzált, 6-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez.

6. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a vegyületben R₄ és R₆ a kapcsolódó gyűrűs szénatomok között vegyértékvonalat képezet, vagy R₆ vegyértékvonalat képez a kapcsolódó gyűrűs atom és azon gyűrűs atom között, amelyhez R₇ kapcsolódik.

30 7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a vegyület lehet 1 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol, (1 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol, 1 α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol,

(1 α -metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol, vagy
3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β ,13c α -dekahidro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-
-on.

8. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyületben X jelentése
5 CR₂R₂'.

9. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyületben X jelentése O.

10. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a vegyületben X jelentése S.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás gyógyszer előállítására, központi idegrendszeri rendellenesség, diabétesz, ortosztatikus hipotenzió,
10 lipolitikus rendellenesség, Raynaud betegség vagy férfi és női nemi működési zavarok kezelésére.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a központi idegrendszeri rendellenesség depresszió, szorongásos rendellenességek, poszt-traumatikus stressz rendellenesség, skizofrénia, Parkinson kór vagy más mozgási rendellenesség.

13. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás gyógyszer előállítására, amelyet szelektív alfa-2C antagonistaként használnak.

14. A 13. igénypont szerinti alkalmazás gyógyszer előállítására, stressz által előidézett mentális rendellenességek, Parkinson kór, depresszió, skizofrénia negatív tünetei, figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség, poszt-traumatikus
20 stressz rendellenesség vagy szorongásos rendellenességek kezelésére.

15. (IA) általános képletű vegyületek - ahol

X jelentése CR₂R₂', O vagy S;

Z jelentése -CHR₈-(CH₂)_n- vagy vegyértékvonal;

R₁ jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, ha-
25 logénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-,
ciano-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)- vagy
karboxilcsoport;

R₂ és R₂' egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, hidroxil- vagy 1-6 szénatomos
alkilcsoport; vagy R₂ és R₂' a gyűrűs szénatomokkal együtt, melyekhez
30 kapcsolódnak, karbonilcsoportot képeznek;

R₃ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos
alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos
alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6
szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-

-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer szubsztituálva lehet egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal, vagy R₃, vagy R₄ és R₆ együtt a kapcsolódó gyűrűs atomok között vegyértékvonalat képez;

R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R₅ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer szubsztituált egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal, vagy R₄ és R₅ együtt a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely egy-három R₉-cel szubsztituált, amely lehet egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szén-

- 5 atomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoport;
- 10 R₆ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy R₆ vegyértékvonalat képez a kapcsolódó gyűrűs atom és azon gyűrűs atom között, amelyhez R₇ kapcsolódik;
- 15 R₇ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- 20 R₈ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy ha n = 0, R₇ és R₈ a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal együtt kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely szubsztituálatlan vagy 1-3 R₁₀-zel szubsztituált, amely egymástól függetlenül lehet hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoport;
- 25
- 30 R₁₅ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-amino-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6

szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy karboxilcsoport;

5 R₁₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₇ és R₈ a szomszédos gyűrűs szénatomokhoz kapcsolódik;

m értéke 0-2; és

n értéke 0 vagy 1;

vagy gyógyászatilag elfogadható sója vagy észtere, azzal a megkötéssel, hogy

10 a) ha X = 0, m értéke 0, és n értéke 0, akkor R₃-R₈ egyidejűleg nem hidrogénatom;

b) a vegyület eltér 1,2,3,4,5,10b-hexahidro-10-tia-3a-aza-ciklopenta[a]-fluoréntől; 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoréntől; 1-(1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-etanontól vagy

15 1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-tia-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-karbonsav-metil-észtertől.

16. A 15. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése CR₂R₂'.

17. A 15. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése O.

18. A 15. igénypont szerinti vegyület, ahol X jelentése S.

20 19. A 15-18. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R₃ jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO- vagy (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és R₄ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport.

25 20. A 15-19. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R₃ jelentése hidroxil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és R₄ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

21. A 15-18. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R₄ és R₅ együtt a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal kondenzált, 6-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez.

22. A 15-21. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol a vegyület 1α-metil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluren-1-ol, (1α-metil-1,3,4,5,6,11bβ-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (-)-

- (1 α -metil-1,3,4,5,6,b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol,
 (+)-(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-
 -metanol, 1 α -izopropil-1,3,4,5,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-
 -1-ol, 1 α -etil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-ol,
 5 (1 α -etil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol,
 1-metil-1 α ,3,4,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (1-hidroxi-
 -metil-1,3,4,6,11b-hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, 1-
 -metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]-
 fluorén, (-)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-
 10 -benzo[a]fluorén, (+)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-
 -4a-aza-benzo[a]fluorén, 1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-
 -benzo[a]fluorén-1-karbonsav-etilészter, 1-etoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -
 -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -
 -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (-)-(1 α -metil-
 15 -1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-metanol, (+)-
 -(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-
 -metanol, 1 α -etil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-
 -karbonsav-metilészter, 1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-2H-11-
 -oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (-)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-
 20 -2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (+)-1-metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b α -
 -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén, (1 α -etil-1,3,4,5,6,11b α -hexahidro-
 -2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluorén-1-il)-metanol, ecetsav-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -
 -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il-metilészter vagy (1 α -metil-
 -1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indeno[2,1-a]kinolizin-1-il)-metanol.
 25 23. A 15-22. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol a vegyület [(-)-
 -(1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]fluoren-1-il)-
 -metanol].
 24. A 15-22. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol a vegyület [(-)-1-
 -metoxi-metil-1 α -metil-1,3,4,5,6,11b β -hexahidro-2H-11-oxa-4a-aza-benzo[a]-
 30 fluorén].
 25. (IB) általános képletű vegyület, ahol
 X jelentése NR₂;

- R₂ jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Z jelentése -CHR₈-(CH₂)_n- vagy vegyértékvonal;

R₁ jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, ciano-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)- vagy karboxilcsoport;

R₃ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer szubsztituált egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal, vagy R₃ és R₄ közül az egyik és R₆ együtt a kapcsolódó gyűrűs atomokkal vegyértékvonalat képez;

R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R₅ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-

-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal szubsztituált, vagy R₄ és R₅ a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal együtt kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely 1-3 R₉-cel, mégpedig egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoporttal szubsztituált;

R₆ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy R₆ vegyértékvonalat képez a kapcsolódó gyűrűs szénatom és azon gyűrűs atom között, amelyhez R₇ kapcsolódik;

R₇ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

R₈ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy csak ha n = 0, akkor R₇ és R₈ együtt a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely szubsztituálatlan, vagy 1-3 R₁₀-zel szubsztituált, ahol R₁₀ jelentése egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szén-

- atomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoport;
- 5 R_{15} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy karboxilcsoport;
- 10 R_{16} jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R_7 és R_8 a szomszédos gyűrűs szénatomokhoz kapcsolódik;
- m értéke 0-2; és
- n értéke 0 vagy 1 -
- vagy gyógyászatilag elfogadható sója és észtere azzal a megkötéssel, hogy
- 20 a) ha m értéke 0, vagy R_1 jelentése metoxycsoport, és R_4 jelentése hidrogénatom vagy etilcsoport, akkor R_3 nem metoxi-karbonil-csoport;
- b) a vegyület a következőktől eltér: 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin, 1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin; 2,3-dietil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin; 12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol; 2-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-etanol; 11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol; (11-metil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-1-il)-metanol; (1,11-dietil-2,3,5,6,11,11b-hexahidro-1H-indolizino[8,7-b]indol-1-il)-metanol, vagy 3-(1-etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-propionsav-metilészter.
- 25
- 30 26. A 25. igénypont szerinti vegyület, ahol R_3 jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, és R_4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport.



27. A 25. vagy 26. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol a vegyület 1α -etil-12-metil-1,2,3,4,6,7,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol vagy 1α -etil-12-etil-1,2,3,4,6,7,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol.

28. (IC) általános képletű vegyület - ahol

- 5 X jelentése NR_2 ;
 R_2 jelentése hidrogénatom;
Z jelentése $-CHR_8-(CH_2)_n-$ vagy vegyértékvonal;
n értéke 0;
10 R_1 jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxycsoport, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, ciano-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)- vagy karboxilcsoport;
15 R_3 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-
20 -(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-
25 -CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer szubsztituált egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal, vagy R_3 és R_6 együtt a
30 kapcsolódó gyűrűs atomokkal vegyértékvonalat képez;
 R_6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy R_6

vegyértékvonalat képez a kapcsolódó gyűrűs atom és azon gyűrűs atom között, amelyhez R_7 kapcsolódik;

- 5 R_7 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- 10 R_8 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy csak ha $n = 0$, akkor R_7 és R_8 együtt a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely szubsztituálatlan vagy 1-3 R_{10} -zel szubsztituált, amelynek jelentése egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoport;
- 20 R_9 jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoport;
- 25 R_{15} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-
- 30

-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy karboxilcsoport;

R₁₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

5 R₇ és R₈ a gyűrűs szénatomokhoz kapcsolódik, amelyek szomszédosak;

m értéke 0-2; és

r értéke 1 - 3 -

vagy gyógyászatilag elfogadható sója és észtere, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület eltér az alábbi vegyületektől: 10-metil-5,7,7a,8,9,10,11,11a,11b,12-

10 -dekahidro-6H-6a,12-diaza-indeno[1,2-a]fluorén; 3-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,13,13b,13c-dodekahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantrén-4-karbonsav-metilészter; metil-3-etil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-oktahidro-3H,12H-indolo[2,3-g]ciklopent[a]indolizin-2-karboxilát; metil-1,2,3a,4,6,7,12b,12c-oktahidro-3H,12H-indolo[2,3-g]ciklopent[a]-indolizin-2-karboxilát, vagy 12c-etil-1,3a,4,6,7,12b,12c-oktahidro-ciklopent[1,2]-indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-on.

29. A 28. igénypont szerinti vegyület, ahol r értéke 1, és R₃ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil- vagy hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoport.

30. A 28. vagy 29. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol a vegyület a következő: 3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dekahidro-2H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-on, 1,2,3,4,5,6,7,8,13,13b-dekahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantrén, ecetsav-1α,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodekahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-il-észter, vagy ecetsav-1β,2,3,4,4aβ,5,6,7,8,13,13bβ,13cα-dodekahidro-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-1-il-észter.

25 31. (ID) általános képletű vegyület - ahol

X jelentése NR₂;

R₂ jelentése hidrogénatom;

Z jelentése -CH-(CH₂)_n;

n értéke 0;

30 R₁ jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxics csoport, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, ciano-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)- vagy karboxilcsoport;



- R₃ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-
 5 -(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-
 10 -CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer szubsztituált egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal, vagy R₃ vagy R₄ közül az egyik és R₆ együtt a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal vegyértékvonalat képez;
 20
- R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- R₅ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-
 25 -CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer
 30

- szubsztituált egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitro-csoporttal, vagy R_4 és R_5 együtt a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely 1-3 R_9 -cel
- 5 szubsztituált, amely egymástól függetlenül lehet hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos
- 10 alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoport;
- R_6 jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos
- 15 alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy R_6 vegyértékvonalat képez a kapcsolódó gyűrűs atom és azon gyűrűs atom között, amelyhez R_7 kapcsolódik;
- R_{10} jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-,
- 20 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6
- 25 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoport;
- R_{15} jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-,
- 30 hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxi-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos

alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy karboxilcsoport;

R₁₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R₇ és R₈ a szomszédos gyűrűs szénatomokkal kapcsolódik;

5 m értéke 0-2; és

t értéke 0-3 -

vagy gyógyászatilag elfogadható sója és észtere, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület eltér a következő vegyületektől: 1,2,3,4,4a,5,6,11b,12,13,13a-dodekahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-a]fenantrén; 1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-dekahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-a]fenantrén; 9-metoxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12-dekahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-a]fenantrén, vagy 1-hidroxi-1,2,3,4,4a,5,6,11,11b,12,13,13a-dodekahidro-4b,11-diaza-indeno[2,1-a]fenantrén-2-karbonsav-metilészter.

32. (IE) általános képletű vegyület - ahol

X jelentése NR₂;

15 R₂ jelentése hidrogénatom;

Z jelentése -CHR₈-(CH₂)_n- vagy vegyértékvonal;

R₁ jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxicsoport, halogénatom, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, ciano-, nitro-, amino-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)- vagy karboxilcsoport;

20

R₃ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6

25

30

- szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egyszer vagy kétszer szubsztituált egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, halogénatommal, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoporttal, vagy R₃ vagy R₄ közül az egyik és R₆ együtt a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal vegyértékvonalat képez;
- 5 R₄ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- 10 R₅ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-, aril-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-oxi-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-, aril-oxi-(1-6 szénatomos alkil)-, aril-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxil- vagy (1-6 szénatomos alkil)-S-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, ahol a 3-7 szénatomos cikloalkil- vagy arilcsoport szubsztituálatlan vagy egy vagy két szubsztituenssel szubsztituált, amely egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, 1-6 szénatomos alkoxi-, amino-, ciano- vagy nitrocsoport, vagy R₄ és R₅ a kapcsolódó gyűrűs szénatomokkal együtt kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely egy-
- 15
- 20
- 25
- 30
- három R₉-cel szubsztituált, amely egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino-, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxi-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoport;

- R₆ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy R₆ a gyűrűs atom, melyhez kapcsolódik, és az R₇-hez kapcsolódó gyűrűs atom között vegyértékvonalat képez;
- 5 R₇ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- R₈ jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, vagy csak ha n értéke 0, R₇ és R₈ együtt a kapcsolódó gyűrűs szénatommal kondenzált, 5-7-tagú, telített karbociklusos gyűrűt képez, amely lehet szubsztituálatlan vagy 1-3 R₁₀-zel szubsztituált, ahol R₁₀ jelentése egymástól függetlenül hidroxil-, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, amino, nitro-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, 1-6 szénatomos alkoxi-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy oxocsoport;
- 10
- 15
- 20
- R₁₅ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-, halogén-(1-6 szénatomos alkil)-, amino-(1-6 szénatomos alkil)-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil-amino)-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-, (1-6 szénatomos alkil)-CO-O-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkil)-, (1-6 szénatomos alkoxi)-CO-(1-6 szénatomos alkoxi)-(1-6 szénatomos alkil)-csoport, karbamoil-, mono- vagy di(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy karboxilcsoport;
- 25
- 30
- R₁₆ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R₇ és R₈ a szomszédos gyűrűs szénatomokhoz kapcsolódik;
- m értéke 0-2; és

n értéke 1 -

vagy gyógyászatilag elfogadható sója és észtere, azzal a megkötéssel, hogy a vegyület eltér a következőktől: 2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-2,3-dietil-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol; ecetsav-2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol-2-il-metilészter; 2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol-2-[(fenil-metoxi)-metil] vagy 2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol-4-etil-2-[(fenil-metoxi)-metil].

33. A 32. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület 2,3,4,5,7,8,13,13b-oktahidro-1H-azepino[1',2':1,2]pirido[3,4-b]indol.

34. A vegyület a következő:

2β-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;

2α-metoxi-1,2,3,4,6,7,12,12bα-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;

1α-etil-2α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;

1α-izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;

(-)-1α-izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;

(+)-1α-izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;

1β-izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;

(1α-izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-

-metanol;

(1α-n-propil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;

2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-butan-2-ol;

1-(1,2α,3,4,6,7,12,12bα-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-1-ol;

2-(1α,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-propan-2-ol;

1-s-butil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;

1-ciklohexil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;

9-fluor-1α-izopropil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-ol;

(1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;

(-)-(1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;

(+)-(1α-metil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-

-metanol;

(1α-etil-1,4,6,7,12,12bβ-hexahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-metanol;

3β,4α-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12bβ-oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;

- (1,2 α ,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol;
(1,2 α ,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-ol;
(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-metanol;
(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-metanol;
5 (1- α etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il-metoxi)-
-ecetsav-etilészter;
1-(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-etanon;
1-(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-etanol;
2-(2 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-
10 -ol;
2-(3-etil-1,2 α ,3 α ,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-2-il)-propan-2-
-ol;
(3-etil-2-metil-1 α ,2 β ,3 β ,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1-il)-
-metanol;
15 3-etil-1,2-dimetil-1 α ,2 β ,3 β ,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin;
1,2-dimetil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-1 β -ol;
(1-etil-2-metil-1 β ,2 β ,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-3-il)-
-metanol;
1- β -hidroxi-metil-1-metil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizin-
20 6 β -karbonsav-metilészter;
5,6,7,7a β ,8,9,10,11,11a β ,11b α -dekahidro-12-oxa-6a-aza-indeno[1,2-a]-
fluorén;
2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13b β ,13c β -dekahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]-
fenantrén;
25 2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13b α ,13c β -dekahidro-1H-13-oxa-6a-aza-indeno[1,2-c]-
fenantrén;
2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β ,dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]fenantren-
-13c β -ol;
(-)-2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β -dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]-
30 fenantren-13c β -ol;
(+)-2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β -dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]-
fenantren-13c β -ol;

(2,3,4,4a β ,5,6,7,8,13,13b β -dekahidro-1H-6a,13-diaza-indeno[1,2-c]-
fenantrenil)-13c β -metanol; vagy

5,6,7,7a,11,11b,12-dekahidro-6a,12-diaza-indeno[1,2-a]fluoren-11a-ol.

5 35. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy, 15-34. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hígítót, hordozót és/vagy segédanyagot tartalmaz.

36. A 15-34. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként történő alkalmazásra.

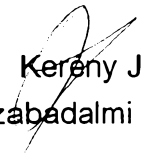
10

ORION CORPORATION helyett
a meghatalmazott:

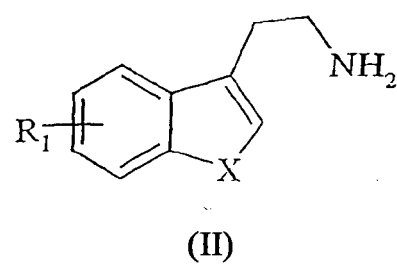
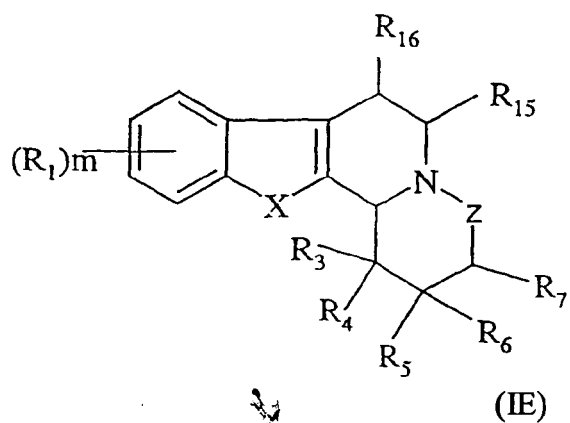
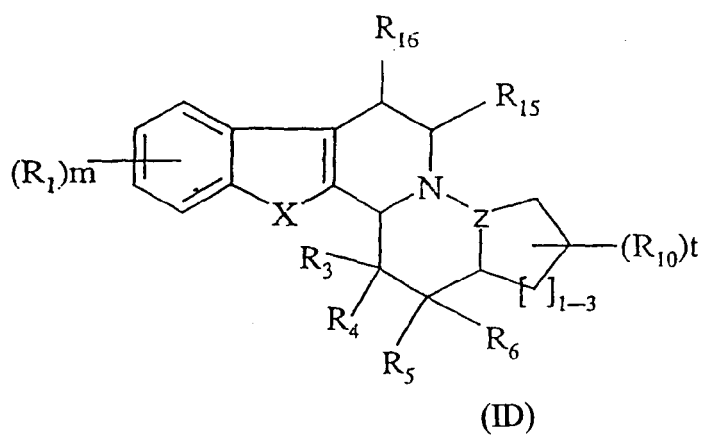
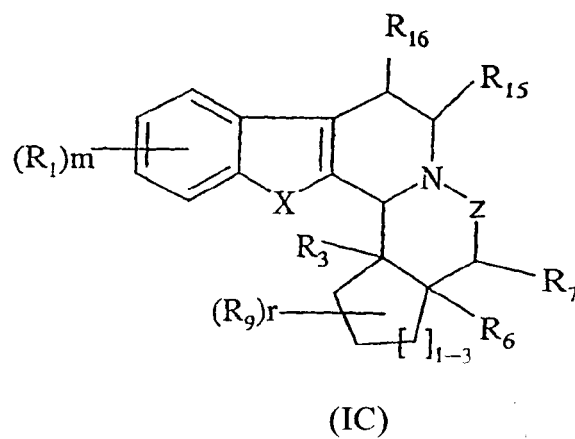
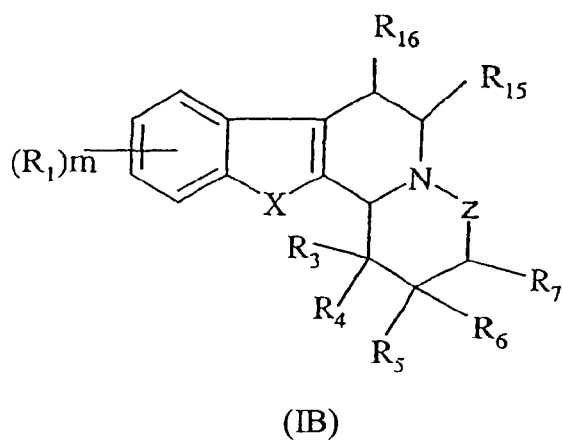
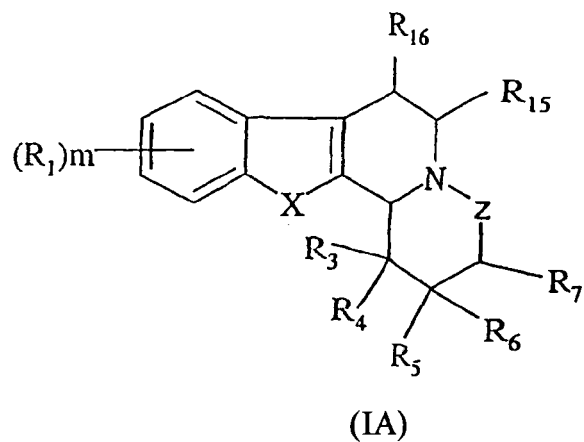
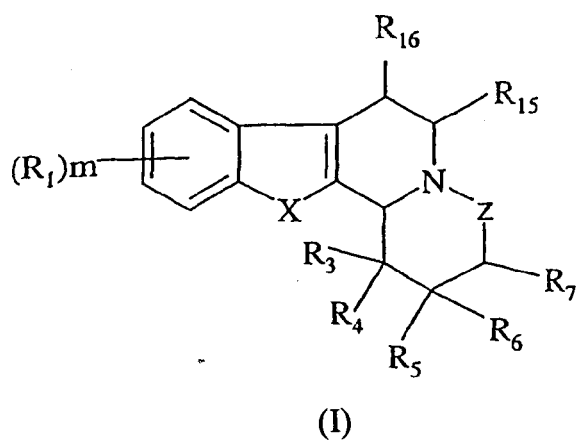
DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

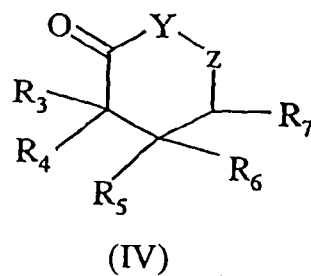
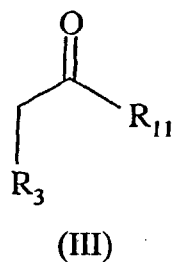
15


Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

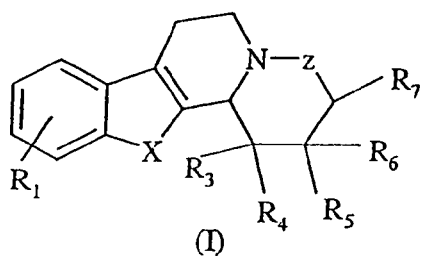
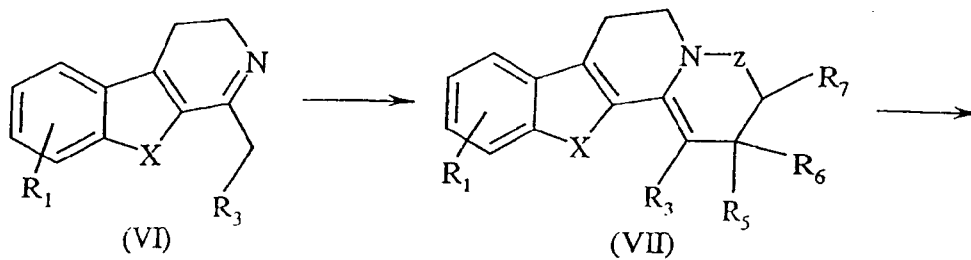
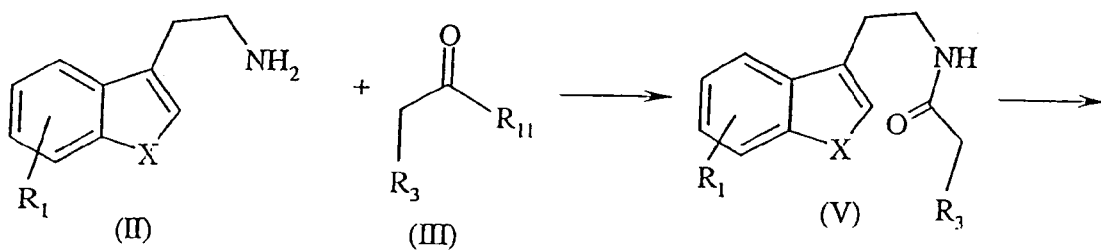
4 11 lap 10/2



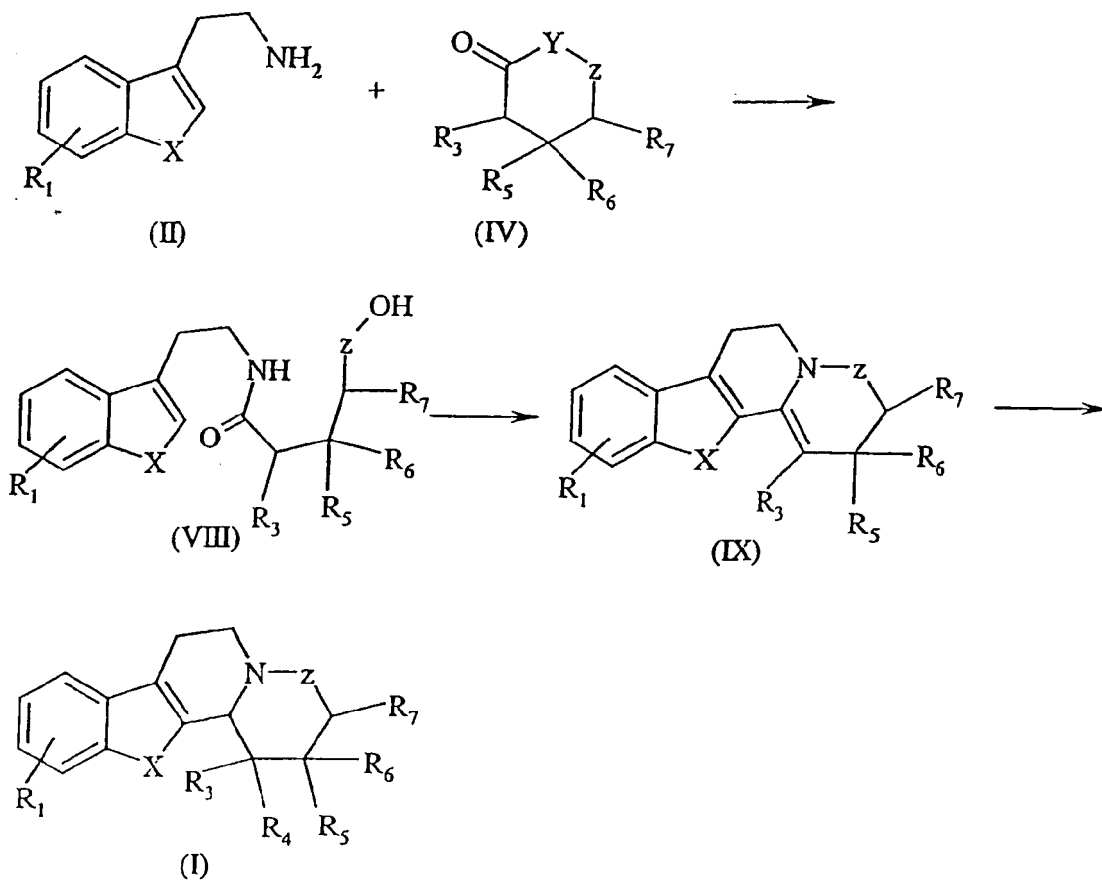
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



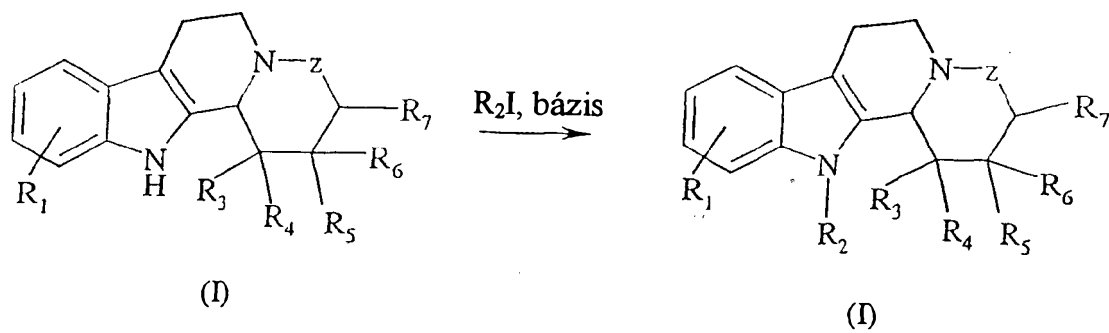
1. reakcióvázlat

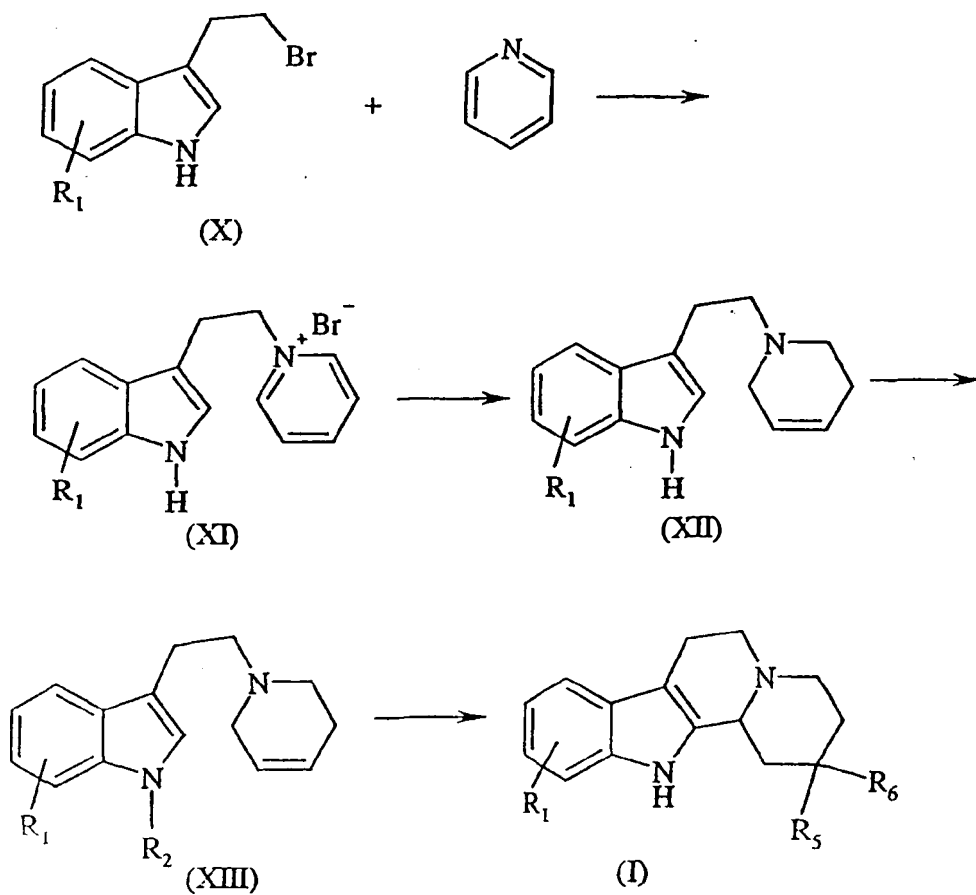
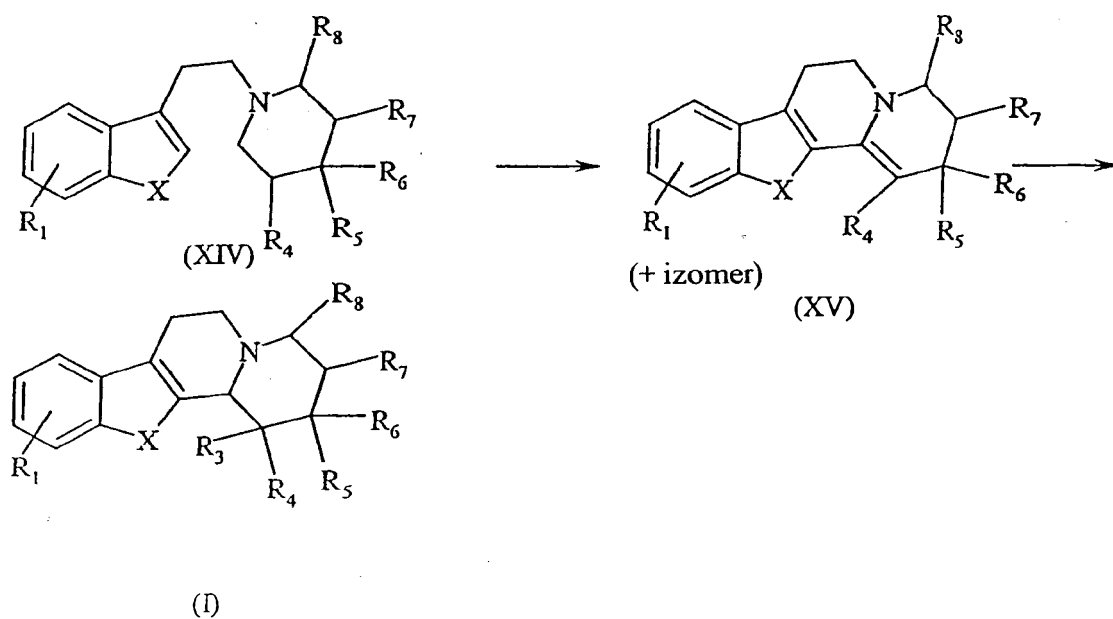


2. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



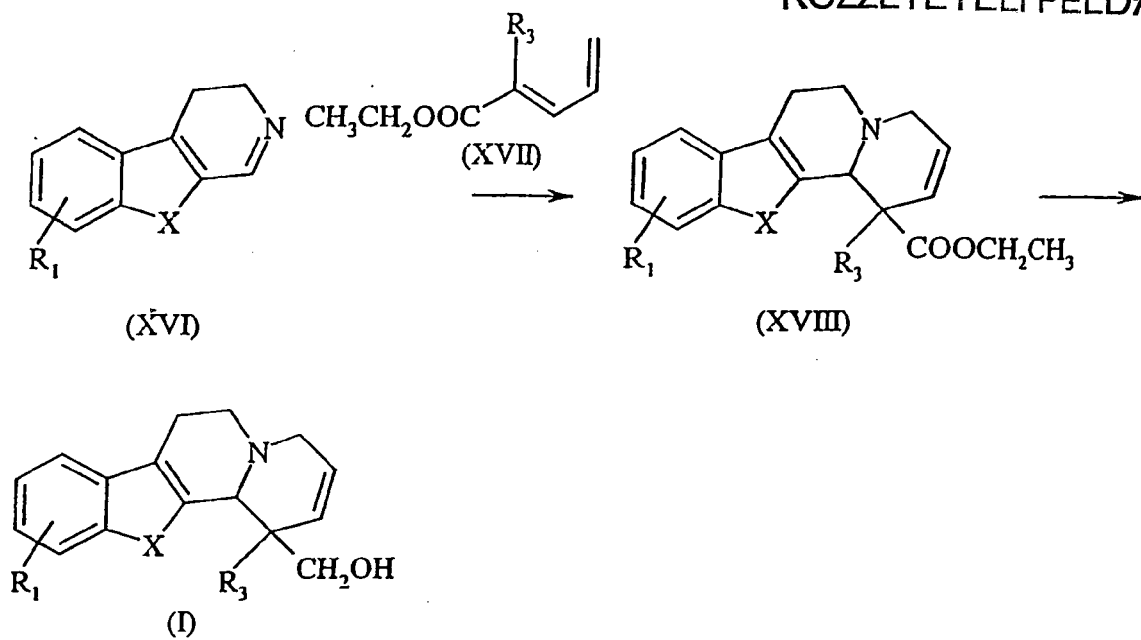
3. reakcióvázlat



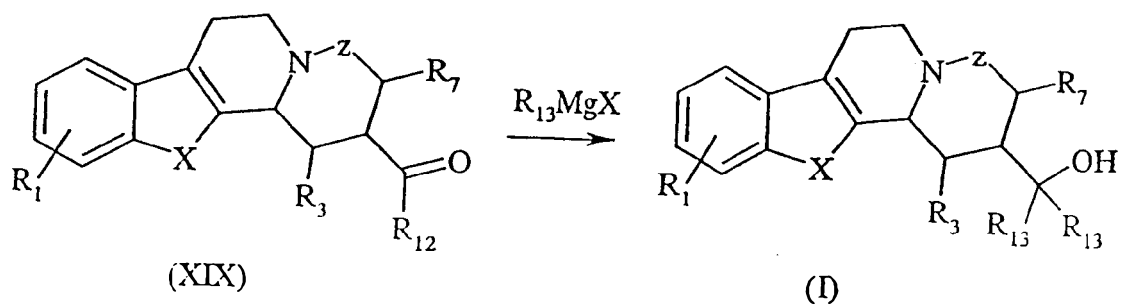
4. reakcióvázlat KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**5. reakcióvázlat**

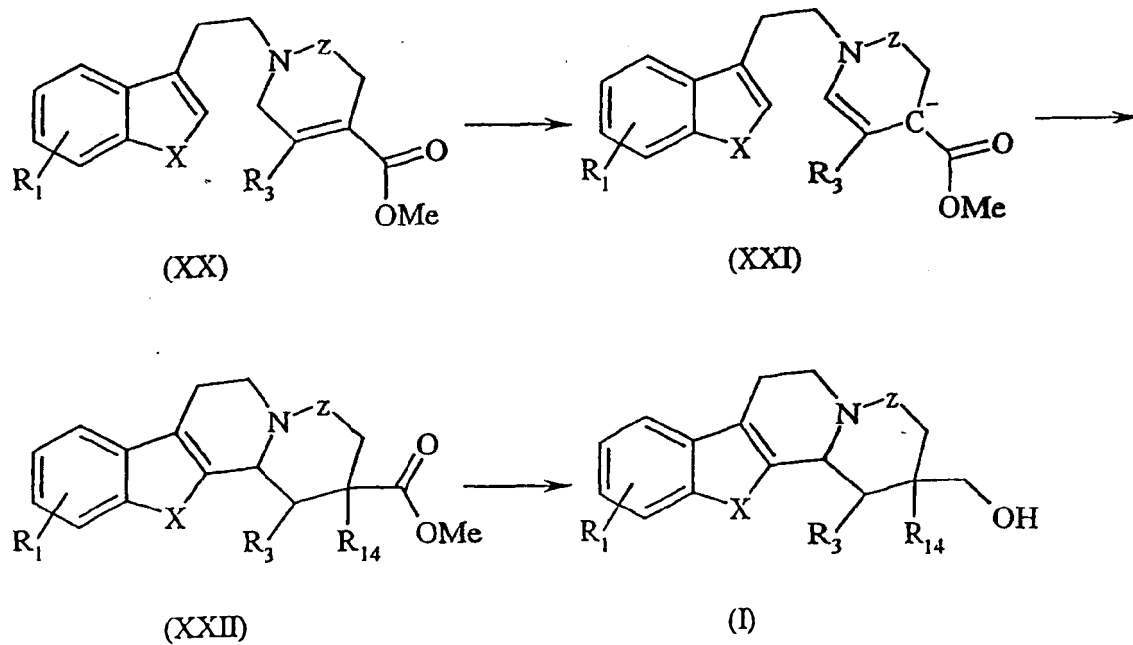
6. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

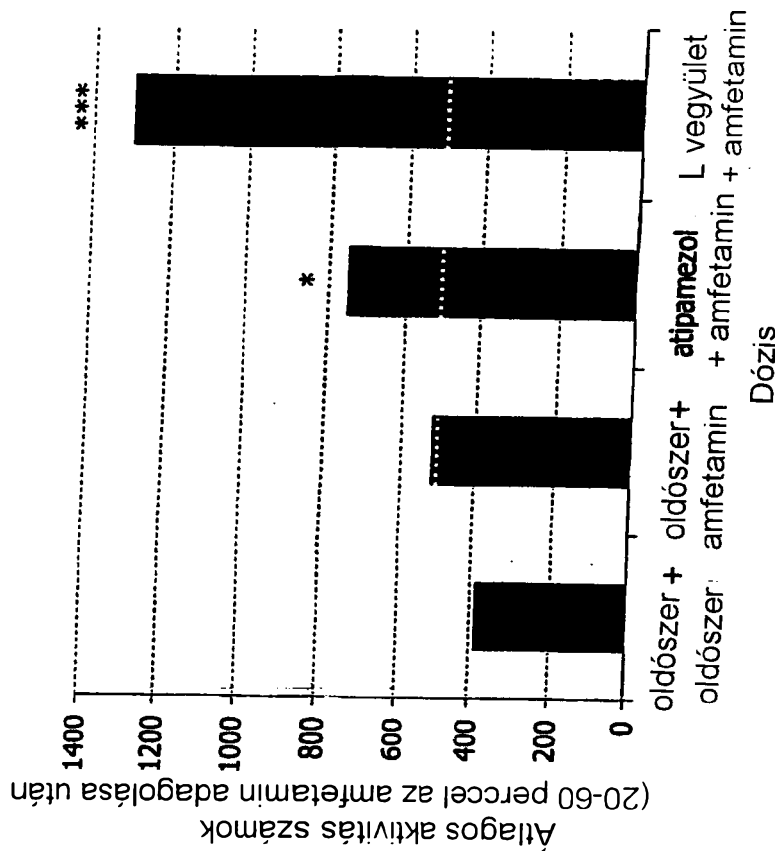


7. reakcióvázlat

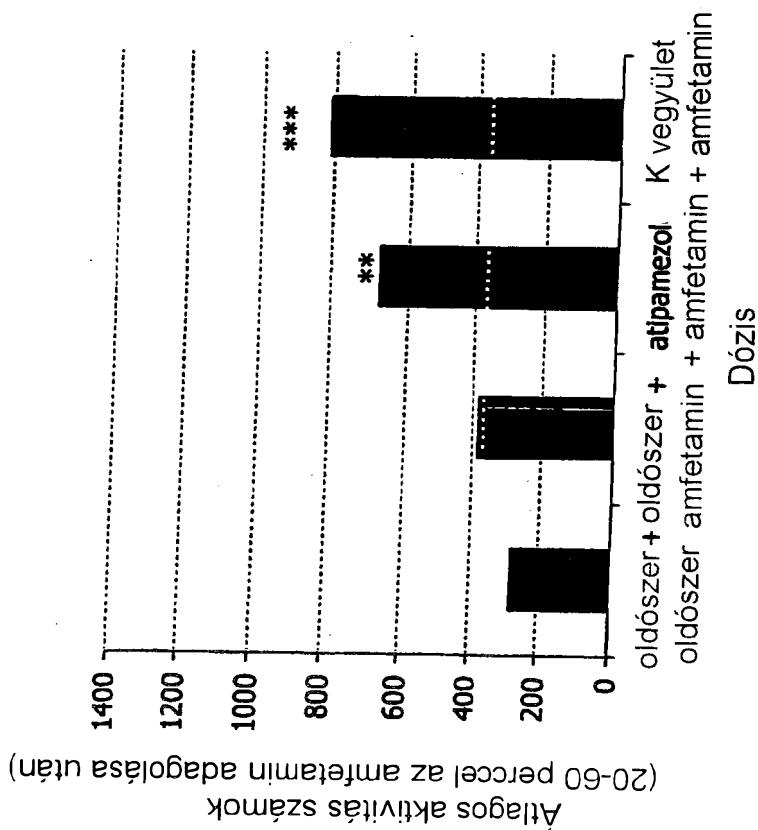




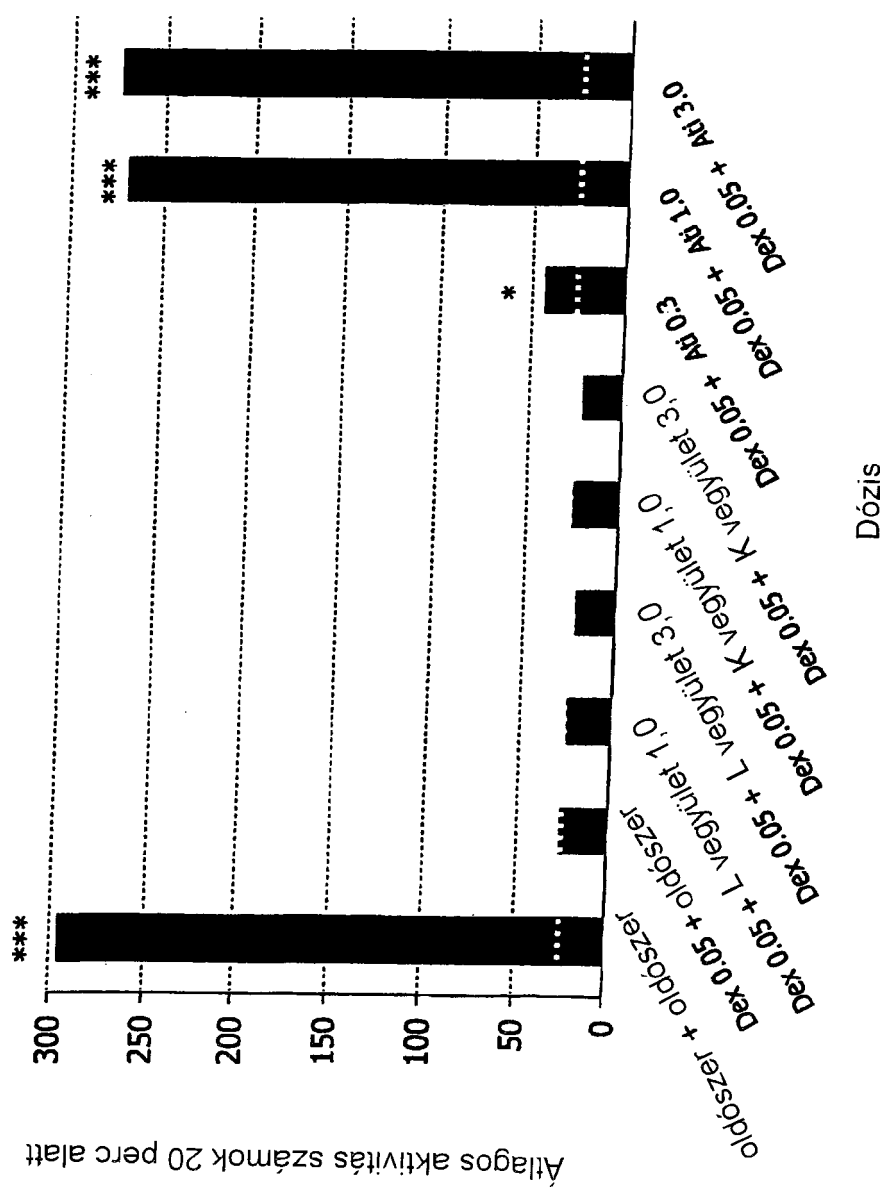
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1b. ÁBRA

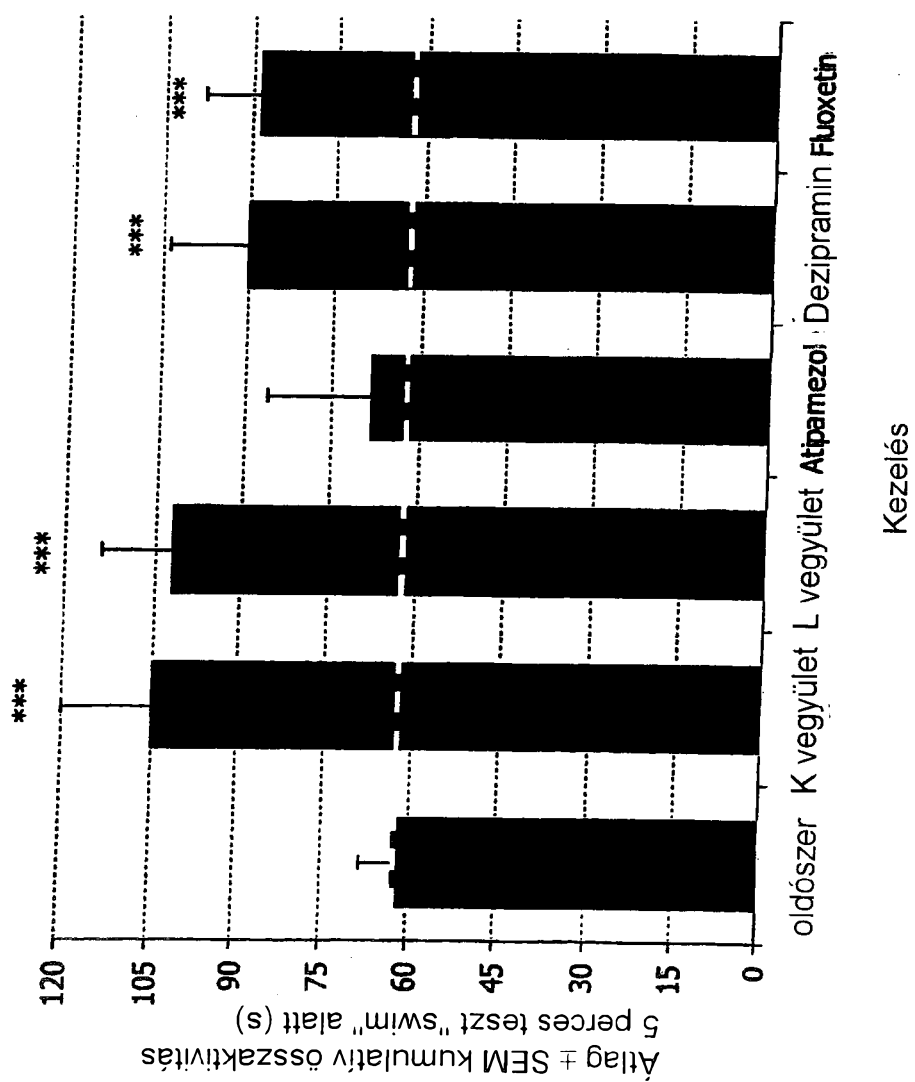


1a. ÁBRA

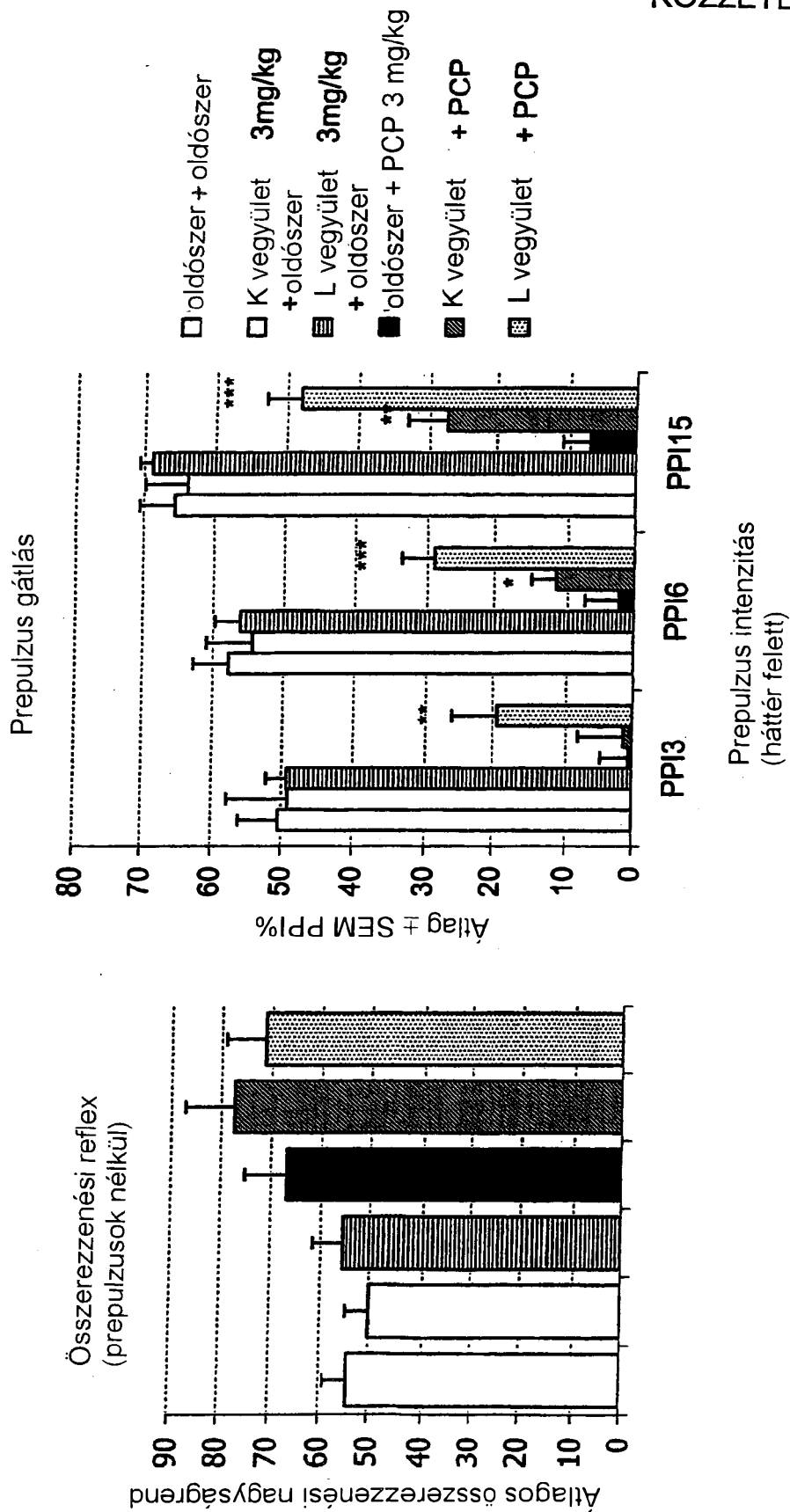


2. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDANY

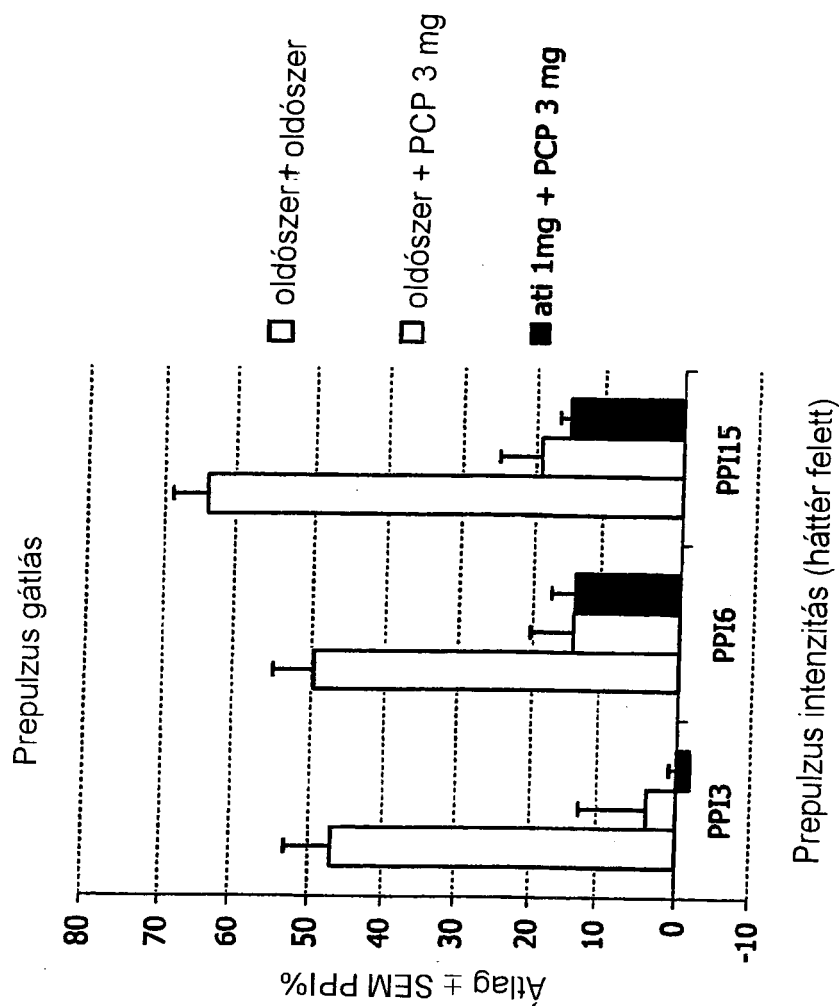


3. ÁBRA

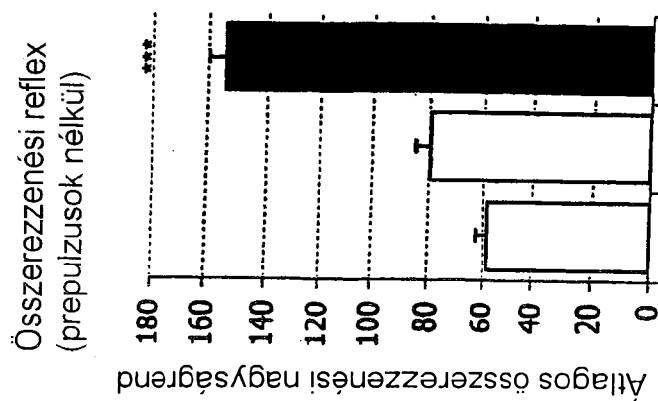


4a. ÁBRA

4b. ÁBRA



5b. ÁBRA



5a. ÁBRA