



SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

**[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64595**

C (45) Patentti myönnetty 12 12 1983
Patent meddelat

(51) Kv.lk. ³/Int.Cl. ³ C 07 D 471/06 // C 07 D 457/00

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	791615
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	22.05.79
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	22.05.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	24.11.79
(44) Nähtävöispanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	23.05.78,
12.04.79 Iso-Britannia-Storbritannien(GB)	
21355/78, 7912970	

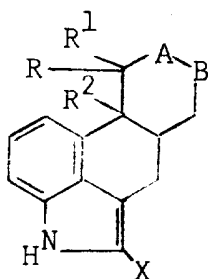
(71) Lilly Industries Limited, Henrietta House, Henrietta Place, London W.1.,
Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

(72) David Christopher Horwell, Windlesham, Surrey, David Edward Tupper,
Windlesham, Surrey, Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

(74) Oy Kolster Ab

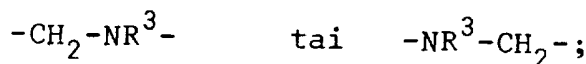
(54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen isokinoliiniyhdisteen valmista-
miseksi - Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar isokino-
linförening

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen
isokinoliiniyhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I)



(I)

jossa osa A-B merkitsee ryhmää jolla on kaava



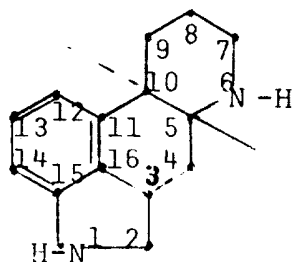
jossa R³ merkitsee vetyä, C₁₋₆-alkyyliä, C₃₋₆-sykloalkyyliä, C₃₋₆-
sykloalkyyli-C₁₋₄-alkyyliä, C₁₋₄-alkanoyyliä, allyyliä, 3,3-dimetyy-

lipropen-2-yyliä tai bentsyyliä, jossa valinnaisesti on 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyylä, alkoksi ja nitro;

R merkitsee vetyä, C_{1-6} -alkyyliä, C_{3-6} -sykloalkyyliä tai bentsyyliä, jossa valinnaisesti on 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyylä, alkoksi ja nitro; R^1 ja R^2 kumpikin merkitsevät vetyä tai yhdessä merkitsevät kemiallista sidosta, sillä edellytyksellä, että kun A-B on $-NR^3 - CH_2-$ niin R^1 ja R^2 eivät yhdessä voi merkitä kemiallista sidosta; ja

X on vety tai halogeeni, tai sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

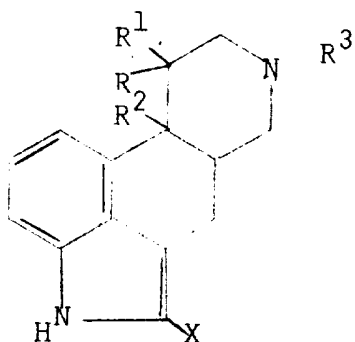
Ergoliini-rengasjärjestelmään perustuvilla yhdisteillä:



on hämmästyttävän monipuolista farmaseuttista aktiivisuutta. Esim. lysergiinihapon amideilla on arvokkaita ja ainutlaatuisia farmakologisia ominaisuuksia, ja niihin kuuluu luonnossa esiintyviä peptidi-alkaloideja: ergokorniini, ergokryptiini, ergonoviini, ergokristiini, ergosiini ja ergotamiini, synteettisiä oksitoosi-alkaloideja, kuten metergiini ja synteettisiä hallusinogeeniä, kuten lysergiini-happodietyyliamidi eli LSD. Ergotamiinia, 9-ergoleenia, jossa on peptidisivuketju, on käytetty migreenin hoidossa äskettäin sekä ergokorniinin että 2-bromi- α -ergokryptiinin on osoitettu olevan prolaktiinilla ja dimetyyllibentsantrakeenilla aikaansaatujen kasvaimien inhibiittoreita rotilla, Nagasawan ja Meites mukaan, Proc. Soc. Exp'tl. Bio. Med. 135 (1970) 469 sekä Heuson et al., Europ. J. Cancer, 353 (1970) ja katso myös US-patenttijulkaisut no:t 3 752 888 ja 3 752 814. Ei-peptidi-ergot-johdannaiset, sekä luonnossa esiintyvät että kokonaan tai osittain synteettiset jakavat nämä ominaisuudet farmakologiset ominaisuudet peptidi-johdannaisten kanssa. Esim. Semonsky ja hänen työtoverinsa, Coll. Czech. Chem. Commun., 33 (1968) 577, valmistivat

D-6-metyyli-8-syaani-metyyliergoliinia ja havaitsivat sen olevan käyttökelpoisen estettäessä raskautta rotilla (Nature, 221 (1969) 666 ja katso myös US-patenttijulkaisu no 3 732 231) siten, että yhdiste estää hypofyysistä peräisin olevaa luteotrooppisen hormonin sekä gonadotropiinien erittymisen tai inhiboi prolaktiinin erittymisen (katso Seda et al., Reprod, Fert., 24 (1971) 263 sekä Mantle ja Finn, id. 441). Semonsky työtovereineen, Coll. Czech. Chem. Comm., 36 (1971) 220, ovat myös valmistaneet D-6-metyyli-8-ergolinyyliasetamidia, yhdisteen, jolla on todettu olevan hedelmällisyyttä ja maidon eritystä estäviä ominaisuuksia rotilla. On valmistettu D-6-metyyli-8-syaani-metyyliergoliinin ja D-6-metyyli-8-ergolinyyliasetamidin 2-halogeeni-johdannaisia ja ne on tutkittu niiden prolaktiinia inhiboivan aktiivisuuden suhteen (M.J. Sweeney, J.A. Clemens, E.C. Kornfeld ja G.A. Poore, 64th Annual Meeting Amer. Assoc. Cancer Research, huhtikuu 1973). Kuitenkaan tähän mennessä ei ole tehty yhtään yritystä yllä kuvattujen luonnossa esiintyvien 6-atsaergot-johdannaisten 7- tai 8-atsa-analogien valmistamiseksi.

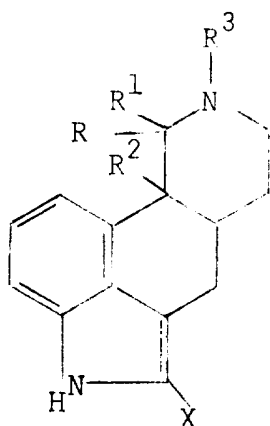
Kun A-B merkitsee kaavan $-\text{CH}_2-\text{NR}^3-$ mukaista ryhmää, kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan esittää kaavalla (II):



(II)

Kun kaava A-B merkitsee kaavan $-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$ mukaista ryhmää, kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan esittää kaavalla (III):

64595



(III)

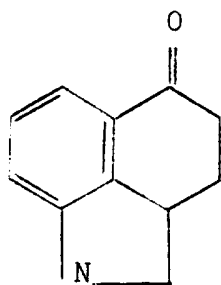
Sellaiset yhdisteet ovat edullisia, joissa R^1 ja R^2 kumpikin ovat vetyjä. Termiin C_{1-6} -alkyyli sisältyy sekä haarautuneita että suoraketjuisia ryhmiä, kuten esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, iso-propyyli, n-butyli, sek.-butyyli, t-butyli, n-pentyyli ja n-heksyyli, Termi C_{3-6} -sykloalkyyli tarkoittaa syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä ja sykloheksyyliä, ja C_{3-6} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyliin sisältyy ryhmiä, jotka on määriteltä alkyyli-ryhmään liittyneenä C_{3-6} -sykloalkyylinä kuten ryhmät, jotka on lueteltu ja sisältävät 1-4 hiiliatomia. Bentsyyli-ryhmä on edullisesti substituotumaton, mutta substitutioon sisältyy esim. 1-3 substituenttia kuten esim. halogeeni, alkyyli, erityisesti metyyli, alkoksi, erityisesti metoksi, ja nitro. Termiin C_{1-4} -alkanoyyli sisältyvät esimerkiksi asetyyli ja propanoyyli. Halogeeneihin kuuluvat fluori, kloori, bromi ja jodi ja aivan ensisijaisesti bromi.

Ylläesitettyjen kaavojen II ja III ollessa kysymyksessä, on edullista, että R ja/tai R^3 olisivat C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä, erityisesti metyyli ja X olisi vety. Edelleen edullisena pidetty ryhmä on sellainen, jossa X on kloori tai bromi.

Keksinnön mukaiset uudet isokinoliinit ovat käyttökelpoisia vapaina emäksinä sekä happoadditiosuoloina. Happoadditiosuolat ovat mieluummin farmaseuttisesti hyväksyttäviä additiosuoloja, jotka on muodostettu sopivien happojen, kuten esim. epäorgaanisten happojen, suolahapon, bromivetyhapon, typpihapon, rikki- tai fosforihapon kanssa, tai orgaanisten happojen, kuten esim. karboksyylihappojen, glyko-

lin-, maleiinihapon, hydroksimaleiinihapon, fumaari-, oksimeripihkahapon, viini-, sitruuna-, salisyyli-, o-asetoksibentsoe-, nikotiini- tai isonikotiinihapon tai orgaanisten sulfonihappojen, esim. metaanisulfony-, etaanisulfony-, 2-hydroksietaanisulfony-, tolueeni-p-sulfony- tai naftaleeni-2-sulfonyhapon kanssa. Farmaseuttisesti hyväksyttävistä happoadditiosuoloista poiketen, myös muita suoloja kuuluu happoadditiosuolojen käyttöalueeseen, esim. pikriini- tai oksaalihappo, ne voivat toimia välivaiheena yhdisteitä puhdistettaessa, tai valmistettaessa muita esim. farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, tai ovat käyttökelpoisia, kun emäksiä identifioidaan, luonnehditaan tai puhdistetaan.

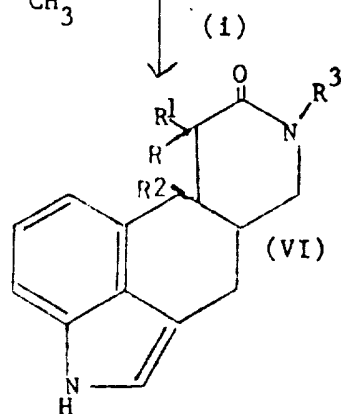
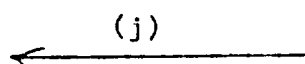
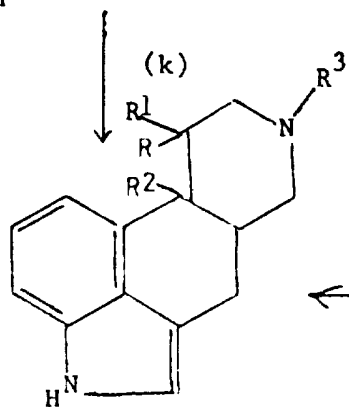
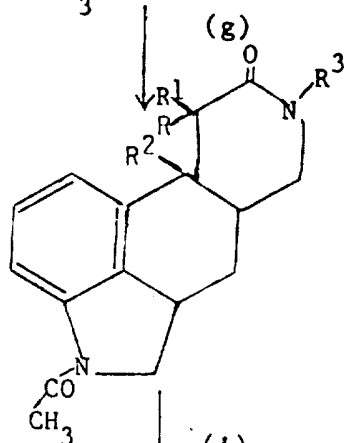
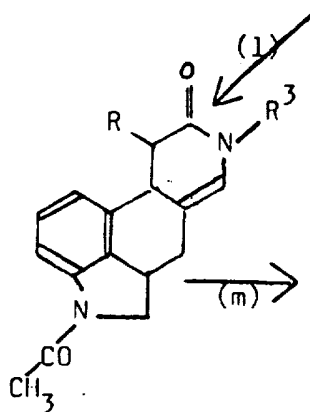
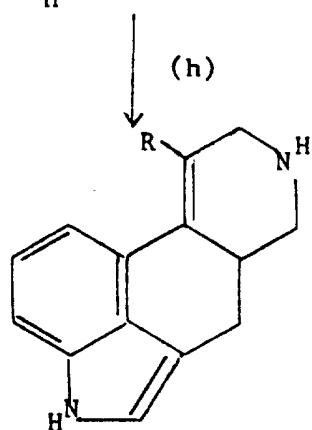
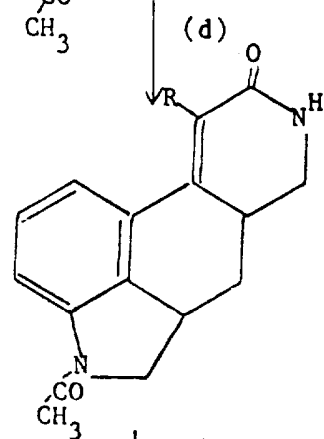
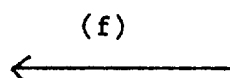
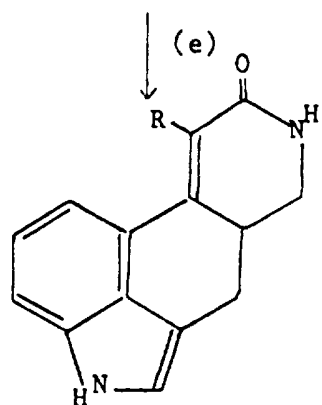
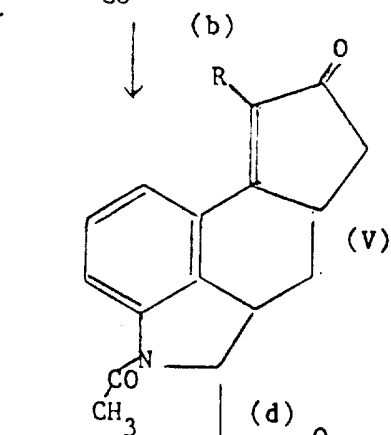
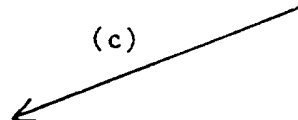
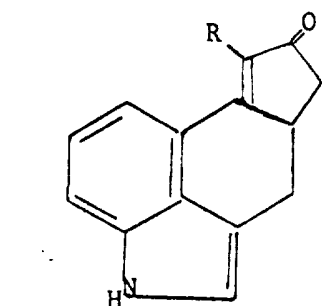
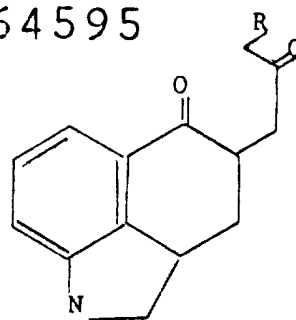
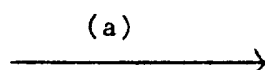
Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kaavan (IV) mukaisesta ketonista lähtien



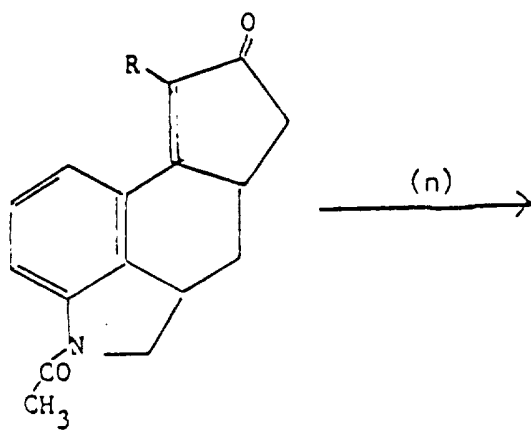
(IV)

Fen.C = 0

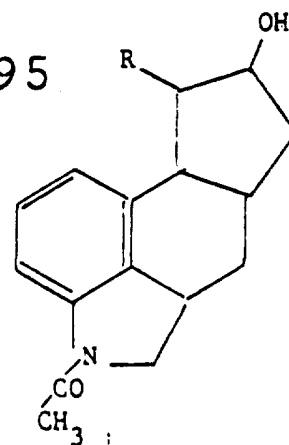
jota ovat esim. Kornfeld ja hänen työtoverinsa kuvanneet julkaisussa Journal of the American Chemical Society, 78 (1956) 3087 käyttäen seuraavia reaktiokaavioita:



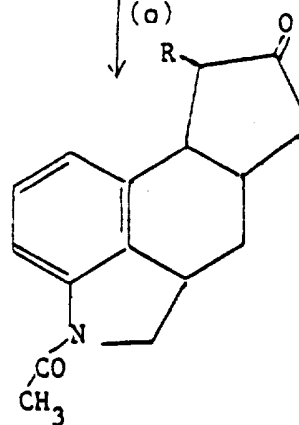
(v)



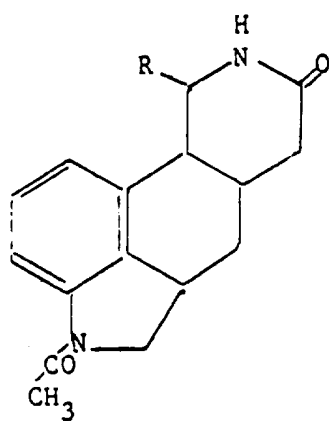
64595



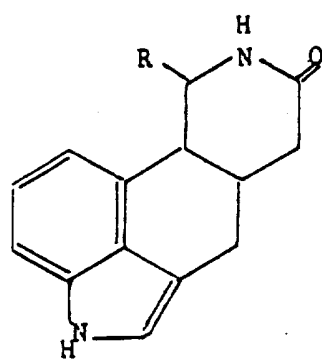
(o)



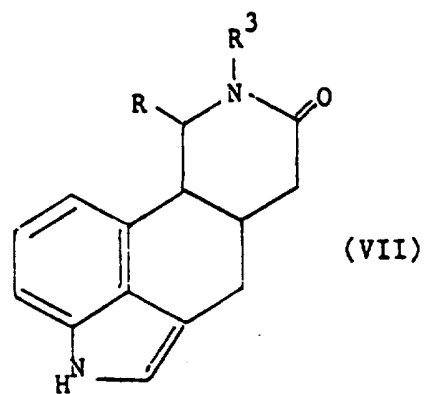
(p)



(q)

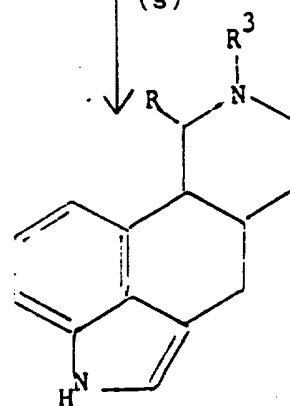


(r)

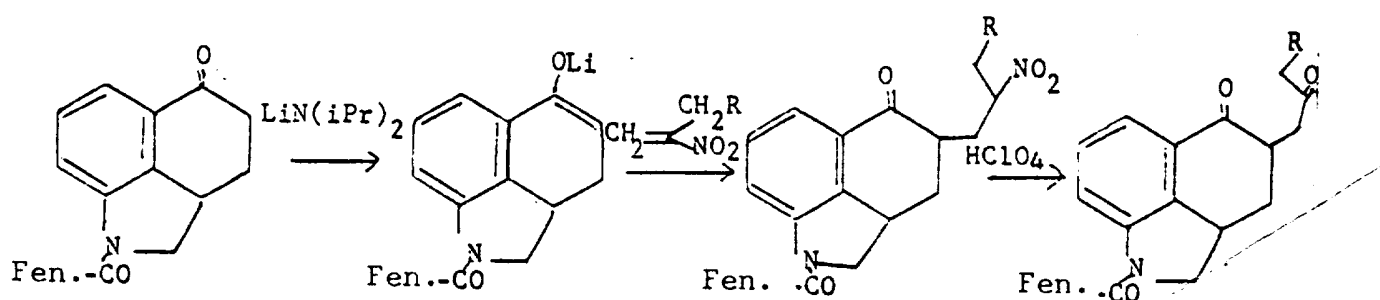


(VII)

(s)



Reaktio (a) voidaan saada aikaan muodostamalla vastaava enolaatti litiumdi-isopropyylimidin kanssa jossain inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. tetrahydrofuraanissa, lämpötiloissa, jotka ovat -70°C :n ja 0°C :n välillä, mitä seuraa alkylointi jollain sopivalla asetonyloivalla aineella kuten esim. 2-nitroalkeenilla, esim. 2-nitropropeenilla, jonka jälkeen alkylointi, hydrolyysi voimakkaalla hapolla, esim. perkloorihapolla tuottaa diketonin.



Sylisoimisvaihe (b) on aldoli-kondensaatio, joka voidaan saada aikaan palautusjäähdyttämällä diketoni voimakkaan emäksen, kuten esim. kaliumhydroksidin kanssa alkanoli-liuottimessa, kuten etanolissa. Syklisointivaiheen aikana pilkotaan N-bentsyyliä suojaava ryhmä. Alkusekoituksen jälkeen raaka indoli reagoi etikkahappoanhydridin tai samanlaisen asetyloimisaineen kanssa järjestelmän 1-tyyppi-atomin suojaamiseksi. Indoliini-rengasrakenteen muodostamiseksi reaktioon (c) sisältyy aldolikondensaatio, joka on samanlainen kuin reaktion (b) mukainen kondensaatio, mutta 1-tyyppi-atomi ei ole suojattu tässä vaiheessa. Sen sijaan muodostuu indoli-osa aktiivisen mangaanidioksidin tai jonkin muun sopivan dehydraavan aineen kanssa tapahtuvalla aromatisoinnilla, käyttämällä orgaanisena liuottimena esim. asetonia.

Reaktiot (d), (e) ja (p) voidaan suorittaa kahdella tavalla. Ensimmäiseen näistä menetelmistä sisältyy hyvin tunnettu Schmidt'in reaktio, jossa ketoni reagoi hydratsoiini-hapon kanssa sopivan hapon, kuten esim. rikkihapon läsnäollessa. Vaihtoehtoisesti ketoni voidaan muuttaa vastaavaksi oksiimiksi, jolle sitten suoritetaan Beckmannin toisiintuminen.

Reaktioihin (f), (i) ja (q) kytkeytyy 1-typpiatomin jaksottainen suojauksen poistaminen käyttämällä vahvaa emästä kuten esim. kaliumhydroksidia, jota seuraa aromatisointi samalaisissa olosuhteissa kuin on määriteltä yksityiskohtaisesti reaktiolle (c) edellä.

N-alkyloimisreaktiot (g) ja (r) voidaan saada aikaan tuottamalla anioni vahvalla emäksellä kuten esim. natriumhydridillä $60-65^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, minkä jälkeen alkyloidaan jollain sopivalla alkyloimisaineella. Reaktio (l) suoritetaan hiukan korkeammassa lämpötilassa esim. $70-75^{\circ}\text{C}$:ssa ja noin kolmen tunnin pituisen ajan.

Reaktioihin (h), (j) ja (s) sisältyy amidin pelkistäminen kemiallisen pelkistimen, esim. natriumdihydro-bis(2-metoksi-etoksi)aluminaatin tai litiumaluminiumhydridin avulla, jossain inertissä liuottimessa kuten esim. bentseenissä, tolueenissa tai tetrahydrofuraanissa lämpötilassa, joka on esim. $0-50^{\circ}\text{C}$.

Reaktioon (k) sisältyy tavanomainen alkyloimis- tai asyloimis-reaktio, joka voidaan saada aikaan käyttämällä reagensseina esim. happokloridia tai -anhydridiä tai sopivaa alkyylihalogenidia tai tosylaattia. Reaktioiden (h) ja (k) järjestys saattaa olla käänteinen.

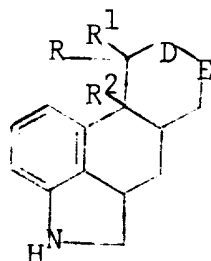
Reaktioon (n) sisältyy kaavan (II) mukaisen ketonin pelkistäminen katalyyttisen hydrauksen avulla, missä vetyä käytetään Adam'in katalysaattorin läsnäollessa ja reaktio (m) suoritetaan samalla menetelmällä.

Reaktio (o) voidaan saada aikaan sopivalla hapetus-menetelmällä, käyttämällä esim. Jones'in reagenssia tai pyridiniumkloorikromaattia.

Jotta saadaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa X on halogeeni, kaavan (I) mukainen vastaava yhdiste, jossa X on vety, reagoi halogenoimisaineen kanssa mieluummin orgaanisessa liuottimessa. Esim. kloori-yhdisteiden ollessa kysymyksessä sopiva yhdiste reagoi sopivan positiivisen kloorin lähteen, esim. N-kloorimeripihkahappoimidin, sulfuryylikloridin tai N-klooribentsotriatsolin kanssa, mieluummin US-patentissa no 4,098,790 kuvatun menetelmän mukaisesti. Bromi-yhdisteiden ollessa kysymyksessä sopiva lähtöaine reagoi sopivan positiivisen bromin lähteen, kuten esim. N-bromimeripihkahappoimidin, pyri-

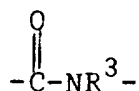
diniumbromidiperbromidin ja erityisesti fenyyli-*trimetyyli*ammoniumtribromidin kanssa.

Kaavojen (VI) ja (VII) mukaiset amidit ovat uusia, ja niitä käytetään keksinnön mukaisessa menetelmässä lähtöaineena, jolloin niitä kuvataan kaavalla (VIII)

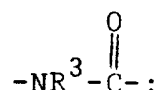


(VIII)

jossa osa D-E merkitsee ryhmää, jolla on kaava



tai



ja R, R¹, R² ja R³ ovat aiemmin määritellyt.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, on tunnusomaista, että

(a) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava (VIII), jossa D-E, R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä,

(b) saatetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on vety, reagoimaan halogenoimisaineen kanssa kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa X on halogeeni; tai

(c) saatetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R³ on vety, reagoimaan alkyloimis- tai asyloimisaineen kanssa, jossa R³ on C₁₋₆-alkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli, C₃₋₆-sykloalkyyli-C₁₋₄-alkyyli, C₁₋₄-alkanoyyli, allyyli, 3,3-dimetyylipropen-2-yyli tai bentsyyli, jossa valinnaisesti on 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyyli, alkoksi ja nitro.

Keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttavat keskushermostoon. Niiden myrkyllisyys on vähäistä. Tämä aktiivisuus on havainnollistettu laajoilla, eläimillä suoritetuilla kokeilla käyttämällä hyvin järjestettyjä menetelmiä, kuten esim. katalepsian aikaansaantia, ehdollisen välttämisreaktion estoa ja amfetamiinin aikaansaaman stereotyyppisen käyttäytymisen kumoamista. Erityisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat tehokkaita

keskeisesti vaikuttavia yhdisteitä, joilla on jännitystä laukaisevia, rauhoittavia tai rentouttavia tai oksennusta estäviä ominaisuuksia. Näiden ominaisuuksien sekä suuren terapeuttisen indeksin johdosta ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa lieviä tuskatiloja ja tietyn laatuista psykoosia, kuten esim. skitsofreniaa ja akuuttia maniaa.

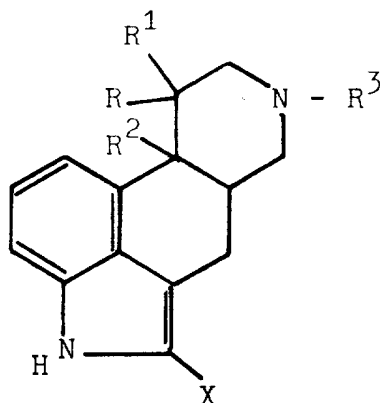
Terapeuttiset kokeet

Kokeessa tutkittiin vasikan aivoista otettuja näytteitä (corpora striata), jotka oli jäädytetty hiilihapojäällä. Kudosnäyte homogenoitiin 40 tilavuusosassa jääkylmää 50 mM tris-HCl-puskuria (pH 7,7) ja sentrifugoitiin (50000g) 10 minuuttia 4°C:ssa. Pelletti pestiin homogenoiden 40 tilavuusosassa puskuria ja sentrifugoitiin kuten edellä. Pelletti homogenoitiin 10 tilavuusosassa 50 mM tris-HCl-puskuria (pH 7,7), jossa oli 0,1% askorbiinihappoa ja saatua suspensiota inkuboitiin 37°C:ssa 5 minuuttia. Proteiinititoisuus määritettiin ja kudosnäyte jaettiin 2 ml:n osiin, joita säilytettiin -50°C:ssa jopa 3 kuukautta.

Liuos, jossa 1 ml:ssa TEAN-puskuria (15 mM tris-HCl, 5 mM EDTA, 1,1 mM ascorbiinihappoa ja 12,5 μ M nailamidia ; pH 7,7), oli lisäksi 0,4 nM ^3H - spiperonia (valm. The Radio Chemical Centre Amersham, Buckinghamshire, Englanti), 100 nM (+)- tai (-)- butaklamolia neuroleptisen sitoutumispaikan määrittämiseksi, vaihteleva määrä tutkittavaa yhdistettä sekä kudoshomogenaatti (0,4 mg proteiinia), inkuboitiin 37°C:ssa 15 minuuttia. Inkuboinnin jälkeen reaktio pysäytettiin sentrifugoimalla (8000 g) liuosta 45 minuuttia 0-4°C:ssa. Kudospelletti uutettiin lämmittäen 1 ml:aan Soluene-350:ä ja liuoksen radioaktiivisuus määritettiin. ^3H -spiperonin stereospesifinen sitoutuminen määritettiin määränä, joka oli sitoutunut (-)-butaklamolin länsäollessa vähennettynä määrällä, joka oli sitoutunut (+)-butaklamolin läsnäollessa. Tutkittavan yhdisteen pitoisuus, joka estää 50%:isesti ^3H -spiperonin stereospesifisen sitoutumisen (SSB), saadaan regressiosuoralta, jossa SSB:n esto-% on esitetty tutkittavan yhdisteen pitoisuuden funktiona. (Viite: P. Seeman, T. Lee, M. Chau-Wong ja K. Wong, Nature, 261 (1976) 717-719).

Koetuloksista ilmenee keksinnön mukaisten yhdisteiden spiperonin sitoutumista estävä vaikutus, mikä osoittaa niiden ensisijaisista kykyä sitoutua aivokudoksen neuroleptisiin kohtiin, ja vaikuttavan siten keskushermostoon.

Saadut tulokset ilmenevät seuraavasta taulukosta:



R	R ¹ /R ²	R ³	X	IC ₅₀ (M)
CH ₃	kemiallinen sidos	CH ₃	H	6,6 x 10 ⁻⁶
CH ₃	kemiallinen sidos	CH ₃	Br	7,6 x 10 ⁻⁷
CH ₃	H/H	CH ₃	H	3,8 x 10 ⁻⁶
CH ₃	H/H	CH ₃	Br	3,3 x 10 ⁻⁶
CH ₃	kemiallinen sidos	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	3,8 x 10 ⁻⁶
CH ₃	kemiallinen sidos	CH ₃ CH ₃ CH ₂	Br	1,8 x 10 ⁻⁷
CH ₃	H/H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	1,4 x 10 ⁻⁶
CH ₃	kemiallinen sidos	CH ₃ (CH ₂) ₅	H	1,4 x 10 ⁻⁶
CH ₃	kemiallinen sidos	CH ₂ =CHCH ₂	H	2,6 x 10 ⁻⁶
CH ₃	kemiallinen sidos	(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂	H	1,5 x 10 ⁻⁶
H	kemiallinen sidos	CH ₃	H	3,6 x 10 ⁻⁶
H	kemiallinen sidos	PhCH ₂	H	9,5 x 10 ⁻⁷
C ₂ H ₅	kemiallinen sidos	CH ₃	H	5,7 x 10 ⁻⁶

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita laajalla annosalueella varsinaisen annetun annoksen riippuessa sellaista tekijöistä kuten tietystä, käytetystä yhdisteestä, hoito-olosuhteissa ja hoidettavan nisäkkään tyypistä ja koosta. Kuitenkin haluttu annos on normaalisti alueella 0,05-10 mg/kg päivää kohti, esim. hoidettaessa aikuisia, saatetaan käyttää annoksia, jotka ovat 0,2 - 5 mg/kg.

Keksinnön mukaiset suolat ja yhdisteet annetaan tavallisesti suun kautta ja ruiskeina ja tässä tarkoituksessa mainittuja yhdisteitä käytetään hyödyksi farmaseuttisen koostumuksen muodossa. Sellaiset koostumukset valmistetaan farmasiassa hyvin tunnetulla tavalla, ja ne sisältävät tavallisesti ainakin yhden aktiivisen yhdisteen tai sen keksinnön mukaisen, farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan liitettynä farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan. Keksinnön mukaisia koostumuksia valmistettaessa, aktiivinen aineosa tavallisesti sekoitetaan kantajan kanssa tai laimennetaan kantajalla tai ympäröidään kantaja-aineella, joka saattaa olla kapselin, hajustepussin, paperin tai muun säiliön muodossa. Kun kantaja toimii laimennusaineena, se saattaa olla kiinteä, puoli-kiinteä tai nestemäinen aine, joka toimii aktiivisen aineen liuottimena, täyte- tai väliaineena. Joitakin esimerkkejä sopivista kantaja-aineista ovat laktoosi, dektroosi, sakkarooosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelykset, arabikumi, kalsiumfosfaatti, alginaatit, tragantti, gelatiini, siirappi, metyyli-selluloosa, metyyli- ja propyyli-hydroksibentsoaatti, talkki, magnesiumstearaatti tai mineraaliöljy. Keksinnön mukaiset koostumukset saatetaan, kuten tunnettua, formuloida siten, että aktiivinen aine vapautuu niistä nopeasti tai hitaasti potilaalle antamisen jälkeen.

Antamisteistä riippuen, edelläesitetyt koostumukset saatetaan formuloida tableteiksi, kapseleiksi tai suspensioiksi suun kautta annettaessa ja infektioliuoksiksi, kun käytetään ruoansulatuskanavaa ulkopuolista antamistapaa. Mieluummin koostumukset formuloidaan annosyksikön muotoon, jolloin kukin annos sisältää 1-200 mg, useammin 5-100 mg aktiivista aineosaa.

Seuraavat ei-rajoittavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Esimerkki 11-bentsoyyli-4-asetonyyli-1,2,2a,3-tetrahydrobents(cd)-indol-5(4H)-oni

Mettyylilitium (1,3 M liuos, 4 ml, 0,0052 M) tetrahydrofuuraanissa (20 ml), tislattu litiumaluminiumhydridistä jäähdytettiin -25°C :een. Liuos jäähdytettiin -70°C :een ja 1-bentsoyyli-1,2,2a,3-tetrahydrobents(cd)indol-5(4H)-oni (1,4 g, 0,004 M) lisättiin yhtenä osana, liuos lämmitettiin -20°C :een ja sitä sekoitettiin, kunnes kirkas ruskea liuos muodostui (45 minuuttia). Jäähdytettiin -70°C :een ja 2-nitropropeenia (0,5 g, 0,006 M) lisättiin pisaroittain, lämmitettiin -30°C :een ja sekoitettiin kahden tunnin ajan. Perkloorihappoa (1 ml) lisättiin, ja reaktioseosta sekoitettiin 18 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen (100 ml), uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuivaksi. Sorbsil^{RU} 30 pihappogeelillä (50 % etyyliaset. heksaania) suoritettu kromatografia ja metanolista suoritettu kiteytys tuottivat otsikon mukaisen yhdisteen, saanto 0,6 g (45 %), sp. $117-119^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 2

1-bentsoyyli-4-(2-oksobutyli)-1,2,2a,3-tetrahydrobents(cd)indol-5(4H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-bentsoyyli-1,2,2a,3-tetrahydrobents(cd)indol-5(4H)-onista ja 2-nitrobuteenista ei-kiteytyvänä öljynä, saanto 66 %, kp. $120^{\circ}\text{C}/0,05\text{ mm}$. Kuulaputki.

Esimerkki 3

1-bentsoyyli-4-(2-oksopentyli)-1,2,2a,3-tetrahydrobents(cd)indol-5(4H)-oni valmistettiin samalla tavalla kuin on kuvattu esimerkissä 2. Se oli öljy.

Esimerkki 41-asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)indan-7(6H)-oni

1-bentsoyyli-4-asetonyyli-1,2,2a,3-tetrahydrobents(cd)indol-5(4H)-oni (1,3 g, 0,004 M) etanolissa (100 ml) typpikehän alla käsiteltiin kaliumhydroksidilla (2,0 g) ja palautusjäähdytettiin 2 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin jää/veteen, uutettiin kloroformilla ja kuivattiin (MgSO_4). Kuivattuihin uutteisiin

lisättiin etikkahappoanhydridiä (1 ml), ja sekoitettiin 1 tunnin ajan. Kuivaksi haihuttaminen ja asetaatti/heksaanista suoritettu kiteytys tuotti otsikon mukaisen tuotteen, saanto 0,6 g (64 %) sp. 180-182°C.

Esimerkki 5

1-asetyyli-8-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1-indolo(3,4-fg)-indan-7(6H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-bentsoyyli-4-(2-oksobentyyli)-1,2,2a,3-tetrahydrobents(cd)-indol-5(6H)-onista, saanto 57 %, sp. 223-5°C.

Esimerkki 6

1-asetyyli-8-etyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)-indan-7(6H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-bentsoyyli-4-(2-oksopentyyli)-1,2,2a,3-tetrahydrobents(cd)-indol-5(6H)-onista, saanto 38 % sp. 168-9°C.

Esimerkki 7

1-asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)indan-7(6H)-oni-oksiimi

1-asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)indan-7(6H)-onia (200 mg), hydroksyyliamiinihydrokloridia (100 mg) ja natriumasettaattia (50 mg) metanolissa (10 ml) palautusjäähdytettiin 2 tunnin ajan. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä, otsikon mukainen tuote otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä, saanto 200 mg (95 %). Rakenteen varmistus suoritettiin NMR:lla ja massaspektrin perusteella.

Esimerkki 8

1-asetyyli-8-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)-indan-7(6H)-oni-oksiimi valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-8-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)indan-7(6H)-onista, saanto 95 %, sp. > 320°C (haj.).

Esimerkki 9

1-asetyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-7(7H)-oni

1-asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)-indan-7(6H)-oni oksiimia (200 mg), joka oli polyfosforihapossa (2 ml) sekoitettiin ja lämmitettiin 60°C:een 2 tunnin aikana. Reaktioseos laimennettiin kylmällä vedellä, uutettiin kloroformilla, pestiin

vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuivaksi. Metanolista suoritettu kiteytys tuotti otsikon mukaisen tuotteen, jolloin saanto oli 160 mg (90 %), sp. $300-5^\circ\text{C}$ (hajoa).

Esimerkki 10

1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-8-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)-indan-7(6H)-oniksiimista, saanto 180 mg (90 %) sp. $214-6^\circ\text{C}$.

Esimerkki 11

1-asetyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-7(7H)-oni

1-asetyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)indan-7(6H)-onia (2,2 g, 0,0087 M) jääetikassa (20 ml) sekoitettiin ja lämmitettiin 60°C :een. Natriumatsidia (0,6 g, 0,0087 M) lisättiin, jonka jälkeen lisättiin väkevöityä rikkihappoa (2 ml) pisaroitain 5 minuutin kuluessa. Reaktioseosta sekoitettiin $60-65^\circ\text{C}$:ssa, kunnes kuohuminen lakkasi. Lisättiin vielä kaksi kertaa natriumatsidia ja väkevöityä rikkihappoa, jotta koko lähtöaine muuttui täydellisesti. Reaktioseos kaadettiin jää/kyllästetty bikarbo-naatti-liuokseen, uutettiin kloroformiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4 :llä) ja haihdutettiin kuivaksi. Metanolista suoritettu kiteyttäminen tuotti otsikon mukaisen tuotteen, saanto 1,7 g (73 %) sp. $300-5^\circ\text{C}$ (haj.).

Esimerkki 12

1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-8-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)indan-7(6H)-onista (75 %) sp. $214-6^\circ\text{C}$.

Esimerkki 13

1-asetyyli-9-etyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-8-etyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)indan-7(6H)-onista (85 %) sp. $213-215^\circ\text{C}$.

Esimerkki 14

1-asetyyli-7-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni

1-asetyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onia (140 mg, 0,0005 M) lisättiin sekoitettuun natriumhydridin suspensioon (50 % dispersio, 30 mg, 0,0006 M), joka oli dimetyyliformamidissa (10 ml) 60°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 min:n ajan, se jäähdytettiin 10°C:een, ja siihen lisättiin metyylijodidia (100 mg, 0,0007 M). Sekoitusta jatkettiin edelleen 30 minuutin ajan, reaktioseos laimennettiin vedellä, uutettiin kloroformilla, pestiin vedellä, kuivatettiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuivaksi. Otsikon mukainen tuote kiteytettiin etyyliasetaatista, saanto 60 mg, (37 %) ja sen rakenne varmistettiin massaspektrin avulla.

Esimerkki 15

1-asetyyli-7,9-dimetyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-7(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista, (75 %) sp. 210-212°C.

Esimerkki 16

1-asetyyli-7-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni

1-asetyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-onia (2,7 g, 0,01 M) ja setyyli-7-metyyliammoniumbromidia (3,7 g, 0,01 M) suspendoitiin tetrahydrofuraaniin (50 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Lisättiin metyylijodidia (3,0 g, 0,02 M) ja 50 % natriumhydroksidia (50 ml), ja seosta sekoitettiin voimakkaasti 18 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, kuivatettiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuivaksi. U30-piihappogeelillä suoritettu kromatografia, kun eluointi suoritettiin 1 %:sella metanolin kloroformiliuoksella, sekä etyyliasetaatista suoritettu kiteytys tuotti otsikon mukaista yhdistettä 1,3 g (48 %) sp. 250 - 255°C.

Esimerkki 17

1-asetyyli-7,9-dimetyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydro(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindoli(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista, (58 %) sp. 210-212°C.

Esimerkki 18

1-asetyyli-9-etyyli-7-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydro-indolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-etyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindoli(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (61 %), sp. 179-80°C.

Esimerkki 19

1-asetyyli-9-metyyli-7-n-propyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydro-indolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (91 %) sp. 75-78°C.

Esimerkki 20

1-asetyyli-7-n-heksyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydro-indolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-onista (81 %) sp. 82-84°C.

Esimerkki 21

1-asetyyli-7-allyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydro-indolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)onista (94 %) sp. 135°C.

Esimerkki 22

1-asetyyli-7-(3,3-dimetyylipropen-2-yyli)-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)onista (71 %) sp. 89-90°C.

Esimerkki 23

1-asetyyli-7-syklopropyylimetyyli-9-etyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni (42 %) sp. 177-80°C.

Esimerkki 24

1-asetyyli-7-bentsyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-etyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-onista (39 %) sp. 215-218°C.

Esimerkki 25

1-asetyyli-7,9-dimetyyli-1,2,3,4,9,10-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin kuten esimerkissä 14 paitsi että reaktioseosta sekoitettiin 75°C:ssa 3 tunnin ajan, sp. 233-235°C.

Esimerkki 26

1-asetyyli-7,9-dimetyyli-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni

1-asetyyli-7,9-dimetyyli-1,2,3,4,9,10-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni (100 mg) etanolissa (20 ml) hydrattiin 0,4137 MPa:ssa platinaoksidin päällä (10 mg) 4 tunnin ajan. Katalysaattori poistettiin suodattamalla, ja liuotin poistettiin tyhjössä. Asetonitriili-dietyylieetteristä suoritettu kiteyttäminen tuotti otsikon mukaisen yhdisteen sp. 204-206°C.

Esimerkki 27

7-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni

1-asetyyli-7-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-onia (100 mg) etanolissa (20 ml) käsiteltiin 50 %:sella NaOH-liuoksella (5 ml) ja sitä sekoitettiin 60°C:ssa 18 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, uutettiin kloroformiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuivaksi. Raaka 7-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni liuotettiin asetoniin ja sekoitettiin 18 tunnin ajan mangaanidioksidin kanssa aktivoidun hiilen päällä (1 g) (Journal of Organic Chemistry, 35, 3971 (1970)). Mangaanidioksidi poistettiin suodattamalla ja liuos haihdutettiin kuivaksi. Etyyliasetaatista suoritettu kiteyttäminen tuotti otsikon mukaisen tuotteen kiteisenä aineena, jonka rakenne varmistettiin massaspektrin avulla.

Esimerkki 28

7,9-dimetyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-7,9-dimetyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-onista, sp. 237-9°C.

Esimerkki 29

9-etyyli-7-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-etyyli-7-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (53 %) sp. 246-9°C.

Esimerkki 30

9-metyyli-7-n-propyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-metyyli-7-n-propyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-onista (36 %) sp. 192-195°C.

Esimerkki 31

7-n-heksyyli-9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-7-n-heksyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-f)-isokinolin-8(7H)-onista (35 %) sp. 139-141°C.

Esimerkki 32

7-allyyli-9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-7-allyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (55 %).

Esimerkki 33

7-(3,3-dimetyylipropen-2-yyli)-9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-7-(3,3-dimetyylipropen-2-yyli)-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (48 %) sp. 225-30°C.

Esimerkki 34

7-syklopropyylimetyyli-9-etyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo-8(7H)-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-7-syklopropyylimetyyli-9-etyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista, sp. 213-215°C.

Esimerkki 35

7-bentsyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-7-bentsyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (47 %) sp. 207-208°C.

Esimerkki 36

7,9-dimetyyli-1,4,5,6,9,10-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-7,9-dimetyyli-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista sp. 217-219°C.

Esimerkki 37

7-metyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinoliinimaleaatti

7-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onia (200 mg) liuotettiin kuivaan bentseeniin (10 ml) ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Lisättiin natriumbis-(2-metoksi-
etoksi)aluminiumia (Red-Al) (70 %:nen liuos bentseenissä, 0,5 ml) ja seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin kylmällä vedellä, se uutettiin etyyliasetaattiin, pestiin ja kuivattiin (MgSO₄). Lisättiin maleiinihappoa (0,1 g), joka oli etyyliasetaatissa (5 ml), ja suolan annettiin kiteytyä, saanto 220 mg (79 %), sp. 200-202°C.

Esimerkki 38

7,9-dimetyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinoliini valmistettiin samalla tavalla 7,9-dimetyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinoliini-7(7H)-onista ja luonnehdittiin samalla tavalla, sp. 166-169°C.

Esimerkki 39

9-etyyli-7-metyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinoliinimaleaatti valmistettiin samalla tavalla 9-etyyli-7-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (80 %), sp. 175-177°C.

Esimerkki 40

9-metyyli-7-n-propyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinoliini-maleaatti valmistettiin 9-metyyli-7-n-propyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (76 %), sp. 130-132°C.

Esimerkki 41

7-n-heksyyli-9-metyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinoliini-maleaatti valmistettiin samalla tavalla 7-n-heksyyli-9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (75 %), sp. 149-151°C.

64595

Esimerkki 42

7-allyyli-9-metyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinoliini-maleaatti valmistettiin samalla tavalla 7-allyyli-9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (80 %), sp. 153-155°C.

Esimerkki 43

7-(3,3-dimetyylipropen-2-yyli)-9-metyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinoliini-maleaatti valmistettiin samalla tavalla 7-(3,3-dimetyylipropen-2-yyli)-9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (80 %), sp. 105-106°C.

Esimerkki 44

7-syklopropyylimetyyli-9-etyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinoliini-maleaatti valmistettiin samalla tavalla 7-syklopropyylimetyyli-9-etyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni.

Esimerkki 45

7-bentsyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinoliini-maleaatti valmistettiin samalla tavalla 7-bentsyyli-1,4,5,6-tetrahydroindoli(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista (61 %), sp. 206-208°C.

Esimerkki 46

7,9-dimetyyli-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo(4,3-fg)-isokinoliini-maleaatti valmistettiin samalla tavalla 7,9-dimetyyli-1,4,5,6,9,10-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onista.

Esimerkki 471,4,5,6-tetrahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-oni

1-asetyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)isokinolin-8(7H)-onia (100 mg), joka oli etanolin (5 ml) ja dioksaanin (5 ml) seoksessa, käsiteltiin 50 %:lla natriumhydroksi-liuoksella (5 ml) ja sekoitettiin 18 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, uutettiin kloroformiin, pestiin vedellä, kuivatettiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin kuivaksi. Raaka 1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo(4,3-fg)-isokinolin-8(7H)-oni liuotettiin asetoniin, ja sitä sekoitettiin 18 tunnin ajan aktivoituneen hiilen (1 g) päällä olevan mangaanidioksidin kanssa. Mangaanidioksidi poistettiin suodattamalla ja liuos haihdutettiin kuivaksi. Etyyliasetaatista

suoritettu kiteyttäminen tuotti otsikon mukaisen tuotteen, sp. 142-144°C. Rakenne varmistettiin infrapuna, ultravioletti ja massaspektritietojen yhdistelmän perusteella.

Esimerkki 48

9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]-isokinolin-8(7H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6-heksahydroindolo[4,3-fg]isokinolin-8(7H)-onista, sp. 198°C (etyyliasetatti).

Esimerkki 49

7-syklopropyyliasetamido-9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isokinolin-8(7H)-oni

Liuokseen, jossa oli 9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isokinolin-8(7H)-onia (40 mg) metyleeniklridissa (10 ml) lisättiin trietyyliamiinia (5 pisaraa) ja syklopropanikarboksyylihappokloridia (4 pisaraa). Reaktioseosta sekoitettiin 4 tunnin ajan, se laimennettiin vielä metyleenikloridilla, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuivaksi. Etyyliasetaatista suoritettu kiteytys tuotti otsikon mukaisen yhdisteen.

Esimerkki 50

1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo[4,3-fg]isokinoliini

1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isokinolin-8(7H)-onia (20 mg) liuotettiin kuivaan bentseeniin (10 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Lisättiin Red-Al:a (70 %:nen liuos bentseenissä, 0,1 ml) ja seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin vedellä, uutettiin kloroformiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuivaksi. Raaka amidi liuotettiin etyyliasetattiin (5 ml) ja lisättiin maleiinihappoa (10 mg), joka oli etyyliasetaatissa (1 ml). Tuotekiteet koottiin suodattamalla.

Esimerkki 51

9-metyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo[4,3-fg]isokinoliini-maleaatti valmistettiin samalla tavalla 9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isokinolin-8(7H)-onista, sp. 198-200°C.

Esimerkki 52

7-syklopropyyli-metyyli-9-metyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydro-indolo[4,3-fg]isokinoliini-maleaatti valmistettiin samalla tavalla 7-syklopropyyliasetamido-9-metyyli-1,4,5,6-tetrahydroindolo[4,3-fg]isokinolin-8(7H)-onista.

Esimerkki 534,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-oni

1-bentsoyyli-4-asetonyyli-1,2,3,4-tetrahydrobents[cd]indol-5(4H)-onia (1,3 g, 0,004 m), joka oli etanolissa (100 ml) typpikehän alla, käsiteltiin kaliumhydroksidilla (2,0 g) ja palautusjäähdytettiin 2 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, uutettiin kloroformiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuivaksi. Raaka 2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo[4,3-ef]indan-7(6H)-oni liuotettiin asetoniin (50 ml) ja sekoitettiin aktivoidun hiilen pinnalla olevan mangaanidioksidin kanssa 36 tunnin ajan. Mangaanidioksidi poistettiin suodattamalla, ja liuos haihdutettiin kuivaksi. Kloroformi/etyyliasetaatista suoritettu kiteytys tuotti otsikon mukaisen tuotteen kiteisenä kiinteänä aineena.

Esimerkki 54

8-metyyli-4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-oni valmistettiin samalla tavalla 1-bentsoyyli-4-(2-oksobutyyli)-1,2,2a,3-tetrahydrobents[cd]indol-5(4H)-onista, 30 %, sp. 257-9°C.

Esimerkki 554,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onioksiimi

4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onia (200 mg), hydroksyyliamiinihydrokloridia (100 mg) ja natriumasetaatia (50 mg) n-propanolissa (10 ml) palautusjäähdytettiin 18 tunnin ajan. Reaktioseos laimennettiin kloroformilla, suodatettiin aluminiumoksidialustan läpi ja haihdutettiin kuivaksi. Hiilitetra-kloridista suoritettu kiteyttäminen tuotti otsikon mukaisen tuotteen, saanto 150 mg (75 %).

Esimerkki 56

8-metyyli-4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]-indan-7(6H)-onioksiimi valmistettiin samalla tavalla 8-metyyli-4,5-dihydro-1H-indolo[3,4-fg]indan-7(6H)-onista, sp. 190-200°C.

Esimerkki 57

1-asetyyli-7-hydroksi-8-metyyli-2,3,4,5,6,7,8,9-oktahydro-1H-indolo(3,4-fg)-indaani

1-asetyyli-8-metyyli-2,3,4,5-tetrahydro-1H-indolo(3,4-fg)-indan-7(6H)-onia (100 mg), joka oli etanolissa (100 ml), hydrattiin platinaoksidilla (10 mg) 0,4137 MPa:ssa, kunnes vedyn vastaanotto lakkasi. Katalysaattori poistettiin suodattamalla, ja liuos haihdutettiin kuivaksi. Etanolista suoritettu kiteyttäminen tuotti otsikon mukaisen tuotteen, saanto 80 mg (80 %), sp. 223-4°C.

Esimerkki 58

1-asetyyli-8-metyyli-2,3,4,5,8,9-heksahydro-1H-indolo(3,4-fg)-indan-7(6H)-oni

1-asetyyli-7-hydroksi-8-metyyli-2,3,4,5,6,7,8,9-oktahydro-1H-indolo(3,4-fg)indaania (50 mg), joka oli asetonissa (10 ml), sekoitettiin ja käsiteltiin Jones-reagenssilla (1 ml). Sekoitusta jatkettiin 18 tunnin ajan, ja ylimäärä metanolia lisättiin ylimääräisen reagenssin poistamiseksi. Reaktioseos haihdutettiin kuivaksi ja jaettiin veden ja kloroformin välillä, liuotin erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuivaksi otsikon mukaisen tuotteen tuottamiseksi. Tuote kiteytettiin etyyliasetaatista (68 %), sp. 171-172°C.

Esimerkki 59

1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolc-(3,4-gh)isokinolin-7(8H)-oni

1-asetyyli-8-metyyli-2,3,4,5,8,9-heksahydro-1H-indolo-(3,4-fg)indan-7(6H)-onia (100 mg), joka oli jääetikassa (5 ml) sekoitettiin ja lämmitettiin 50°C:een. Sitten lisättiin natriumatsidia (40 mg) ja sen jälkeen väkevöityä rikkihappoa (0,1 ml). Sekoitusta jatkettiin 50-55°C:ssa, kunnes kaasun kehitys lakkasi. Seuraava natriumatsidin ja väkevöidyn rikkihapon lisäys varmisti lähtöaineen täydellisen muuttumisen. Reaktioseos kaadettiin jää/kyllästetty natriumbikarbonaatti-liuokseen, uutettiin kloroformiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuivaksi. Etyyliasetaatista suoritettu kiteytys antoi otsikon mukaisen tuotteen, sp. 224-226°C.

Esimerkki 609-metyyli-1,4,5,6,9,10-heksahydroindolo(3,4-gh)isokinolin-7(8H)-oni

1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolo(3,4-gh)-isokinolin-7(8H)-onia (100 mg), joka oli etanolissa (10 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa. Lisättiin 50 %:sta NaOH-liuosta (5 ml) sekoitettuun seokseen, ja sekoitusta jatkettiin 18 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin sitten jääveteen, uutettiin kloroformiin, pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuivaksi otsikon mukaisen tuotteen saamiseksi, jonka tuotteen rakenne varmistettiin NMR:n ja massaspektrin antamien tietojen perusteella.

Esimerkki 611-asetyyli-8,9-dimetyyli-1,2,3,4,5,9,10-oktahydroindolo(3,4-gh)isokinolin-7(8H)-oni

Liuosta, jossa oli 1-asetyyli-9-metyyli-1,2,3,4,5,9,10-oktahydroindolo(3,4-gh)isokinolin-7(8H)-onia (100 mg) ja natriumhydridiä (20 mg) kuivassa dimetyyliformamidissa (20 ml), sekoitettiin tyypikehässä ja lämmitettiin 60°C :een 30 min:n aikana. Reaktioseos jäähdytettiin 10°C :een ja siihen lisättiin metyylijodidia (0,1 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuutin ajan, ja se laimennettiin vedellä. Kloroformilla suoritettu uuttaminen, pesu vedellä, kuivaus (MgSO_4) ja haihduttaminen kuivaksi antoi otsikon mukaisen tuotteen, joka kiteytyi etyyliasetaatista sp. $184\text{--}186^\circ\text{C}$.

Esimerkki 628,9-dimetyyli-1,4,5,6,9,10-heksahydroindolo(3,4-gh)-isokinolin-7(8H)-oni

1-asetyyli-8,9-dimetyyli-1,2,3,4,5,6,9,10-oktahydroindolo(3,4-gh)isokinolin-3(8H)-onia (0,3 g), joka oli etikkahapossa (10 ml), palautusjäähdytettiin 5 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, tehtiin emäksiseksi NaOH:lla, uutettiin kloroformiin, pestiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuivaksi. Valkoinen kiinteä aine liuotettiin uudelleen asetoniin (20 ml) ja lisättiin MnO_2/C (3 g). Seosta sekoitettiin 10 tunnin ajan, ja katalysaattori poistettiin suodattamalla, liuotin haihdutettiin tyhjiössä ja etyyliasetaatista suoritettu kiteytys antoi otsikon mukaisen yhdisteen, sp. $250\text{--}252^\circ\text{C}$.

Esimerkki 63

8,9-dimetyyli-1,4,5,6,7,8,9,10-oktahydroindolo[3,4-gh]-isokinoliini

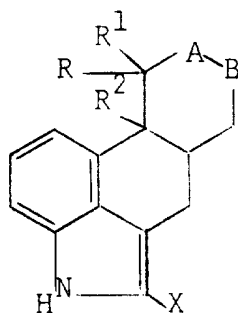
8,9-dimetyyli-1,4,5,6,10-heksahydroindolo[3,4-gh]isokinolin-7(8H)onia (50 mg) liuotettuna kuivaan bentseeniin (10 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa ja lisättiin "Red-Al":a (0,1 ml). Liuosta sekoitettiin 2 tunnin ajan, se kaadettiin kylmään veteen, uutettiin kloroformilla, pestiin vedellä, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuivaksi otsikon mukaisen tuotteen tuottamiseksi, jonka tuotteen rakenne varmistettiin NMR:n ja massaspektrin antamien tietojen avulla.

Esimerkki 64

7,9-dimetyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo[4,3-fg]isokinoliinia (700 mg) liuotettiin THF:iin (50 ml) ja lisättiin fenyyli-*trimetyyliammoniumtribromidia* (1,1 g). Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, se laimennettiin vedellä, tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidi-liuoksilla, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin kuivattiin ja haihdutettiin kuivaksi. Raaka tuote kromatografoitiin emäksisellä aluminiumoksidilla kloroformin avulla, jotta saatiin haihdutettaessa 500 mg valkoista kiinteää ainetta. Tämä liuotettiin etanoliin, ja lisättiin maleiinihappoa (0,3 g). Liuosta keitettiin eetterin kanssa, kunnes ilmestyi kiteitä. 2-bromi-7,9-dimetyyli-1,4,5,6,7,8-heksahydroindolo[4,3-fg]isokinoliini (maleaattisuola) poistettiin suodattamalla, sp. 194-196°C.

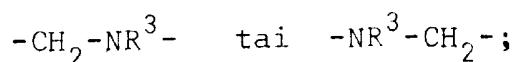
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen isokinoliiniyhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I)



(I)

jossa osa A-B merkitsee ryhmää jolla on kaava



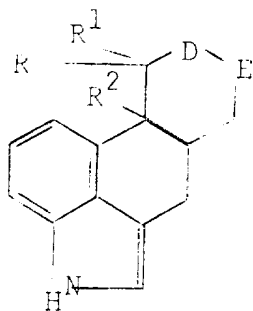
jossa R^3 merkitsee vetyä, C_{1-6} -alkyyliä, C_{3-6} -sykloalkyyliä, C_{3-6} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyliä, C_{1-4} -alkanoyyliä, allyyliä, 3,3-dimetyylipropen-2-yyliä tai bentsyyliä, jossa valinnaisesti on 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyyli, alkoksi ja nitro;

R merkitsee vetyä, C_{1-6} -alkyyliä, C_{3-6} -sykloalkyyliä tai bentsyyliä, jossa valinnaisesti on 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyyli, alkoksi ja nitro; R^1 ja R^2 kumpikin merkitsevät vetyä tai yhdessä merkitsevät kemiallista sidosta, sillä edellytyksellä, että kun A-B on $-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$ niin R^1 ja R^2 eivät yhdessä voi merkitä kemiallista sidosta; ja

X on vety tai halogeeni, tai

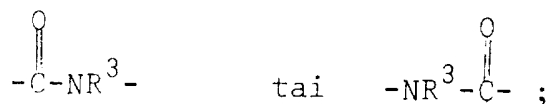
sen happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että (a) pelkistetään yhdiste, jolla on kaava (VIII)

64595



(VIII)

jossa osa D-E merkitsee ryhmää, jolla on kaava



(b) saatetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on vety, reagoimaan halogenoimisaineen kanssa kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa X on halogeeni; tai

(c) saatetaan kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^3 on vety, reagoimaan alkyloimis- tai asyloimisaineen kanssa, jossa R^3 on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli, C_{3-6} -sykloalkyyli- C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkanoyyli, allyyli, 3,3-dimetyyllipropen-2-yyli tai bentsyyli, jossa valinnaisesti on 1-3 substituenttia ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, alkyyli, alkoksi ja nitro.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on vety.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on bromi.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A-B on $\text{-NR}^3\text{-CH}_2\text{-}$ ja R^1 ja R^2 kumpikin merkitsevät vetyä.

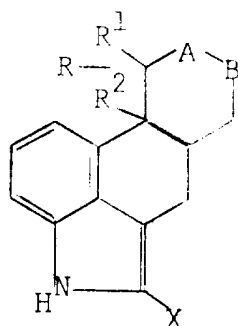
5. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että A-B on $\text{-CH}_2\text{-NR}^3\text{-}$.

6. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R ja R^3 merkitsevät C_{1-4} -alkyyliä.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R ja R^3 merkitsevät metyyliä.

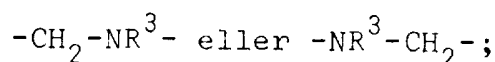
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar isokinolinförening med formeln I



(I)

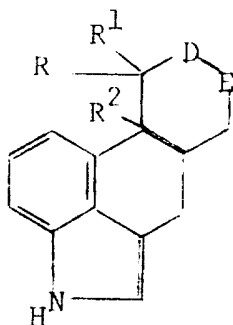
vari delen A-B betecknar en grupp med formeln



vari R^3 betecknar väte, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{3-6} -cykloalkyl- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkanoyl, allyl, 3,3-dimetylpropen-2-yl eller bensyl, som valfritt har 1-3 substituenten av en grupp bestående av halogen, alkyl, alkoxi och nitro;

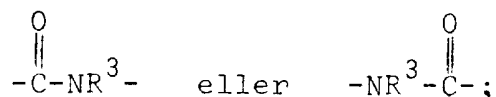
R betecknar väte, C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl eller bensyl, som valfritt har 1-3 substituenten av en grupp bestående av halogen, alkyl, alkoxi och nitro; och R^1 och R^2 vardera betecknar väte eller tagna tillsammans står för en kemisk bindning, på det villkor, att när A-B är $-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$, då kan R^1 och R^2 tagna tillsammans inte stå för en kemisk bindning; och X är väte eller halogen; eller syraadditions-salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

(a) reducerar en förening med formeln (VIII)



(VIII)

vari delen D-E betecknar en grupp med formeln



(b) omsätter en förening med formeln (I), vari X är väte, med ett halogeneringsmedel för erhållande av en förening med formeln (I), vari X är halogen; eller

(c) omsätter en förening med formeln (I), vari R^3 är väte, med ett alkylerings- eller acyleringsmedel, vari R^3 är C_{1-6} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, C_{3-6} -cykloalkyl- C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkanoyl, allyl, 3,3-dimetylpropen-2-yl eller bensyl, som valfritt har 1-3 substituenten av en grupp bestående av halogen, alkyl, alkoxi och nitro.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är väte.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att X är brom.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att A-B betecknar $-\text{NR}^3-\text{CH}_2-$ och R^1 och R^2 vardera är väte.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att A-B betecknar $-\text{CH}_2-\text{NR}^3-$.

6. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att R och R^3 betecknar C_{1-4} -alkyl.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att R och R^3 betecknar metyl.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-