(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 921347 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 921347

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D413/04
C07D401/04
C07D403/04
C07D405/04
C07D409/04
C07D417/04
C07D261:06
C07D209:90
C07D263:06
C07D209:90
C07D271:02
C07D209:90
C07D213:04
C07D209:90
C07D231:10
C07D209:90
C07D307:34
C07D209:90
C07D333:02
C07D209:90
C07D277:20
C07D209:90

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.03.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.03.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.09.1992**

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

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

28.03.1991 US 677016

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Eli Lilly and Company,** Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Booher, Richard Nolan,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Lawhorn, David Ernest,** Greenfield, IN 46140, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Paget, Jr., Charles Johnson,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 • **Schaus, John Mehnert,** Zionsville, IN 46077, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
6-heterosyklinen-4-amino-1,3,4,5-tetrahydrobents/cd/indoleja

6-heterocyklisk-4-amino-1,3,4,5-tetrahydrobens/cd/indoler

6-heterosyklinen-4-amino-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoleja

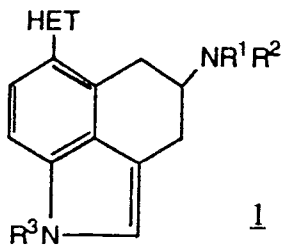
Tämä keksintö koskee 6-heterosykli-4-amino-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoleja, niiden käyttöä serotoniinin toiminnan modifioinnissa nisäkkäässä, niiden farmaseuttisia formulaatioita ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

US-patentissa 4 576 959 (julkaistu 1986) Flaught esitti ryhmän 6-substituoitu-4-dialkyyliamino-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoleja, jotka kuvataan keskushermostoserotoniiniagonisteina. US-patentissa 4 745 126 (1988) Leander esitti menetelmän tuskaisuuden hoitamiseksi ihmisissä käyttämällä 4-substituoitu-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli-6-karboksiamidijohdannaista.

EP-patenttijulkaisussa 399 982 esitetään tietyt heterosykliset substituoidut aminotetraliinit. Näiden yhdisteiden esitetään olevan serotoniinin agonisteja, osittaisia agonisteja tai antagonisteja.

Edellä esitetystä tieteen kehityksestä huolimatta monet nisäkkäät, sekä ihmiset että eläimet, kärsivät edelleen sairauksista, jotka voidaan hoitaa tai parantaa yhdisteillä, jotka pystyvät modifioimaan serotoniinin toimintaa ruumiissa. Niinpä edelleen tarvitaan turvallisempia selektiivisempiä lääkkeitä, joita voidaan käyttää tällaisen toiminnan modifioimiseen. Siten tämän keksinnön tavoitteena on tarjota tietyt 6-heterosykliset substituoidut tetrahydrobents[cd]indolit, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tiloja, joissa vaaditaan serotoniinin toiminnan modifioimista ruumiissa.

Tämä keksintö tarjoaa yhdisteet, joilla on kaava 1



1

jossa:

R^1 on vety, C_{1-4}-alkyyli, C_{3-4}-alkenyyli, syklopropyylimetyyli, aryylisubstituoitu C_{1-4}-alkyyli, $-(CH_2)_nS(C_{1-4}$-alkyyli), $-C(O)R^4$, $-(CH_2)_nC(O)NR^5R^6$;

R^2 on vety, C_{1-4}-alkyyli, syklopropyylimetyyli tai C_{3-4}-alkenyyli,

R^3 on vety, C_{1-4}-alkyyli tai aminon suojaryhmä;

n on 1 - 4;

R^4 on vety, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-halogeenialkyyli, C_{1-4}-alkoksi tai fenyyli;

R^5 ja R^6 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-4}-alkyyliä tai C_{5-8}-sykloalkyyliä, edellyttäen, että kun toinen radikaaleista R^5 ja R^6 on sykloalkyyli, niin toinen on vety;

HET on aromaattinen 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jolloin mainitussa renkaassa on yhdestä kolmeen heteroatomia, jotka ovat samat tai erilaiset ja jotka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat rikki, happi ja typpi, edellyttäen, että 6-jäsenisessä heterosyklisessä renkaassa voi olla ainoastaan hiiltä ja typpeä ja edelleen edellyttäen, että 5-jäsenisessä renkaassa voi olla enintään yksi happi tai yksi rikki mutta ei sekä happea että rikkiä.

Keksintö tarjoaa myös farmaseuttisen formulaation, joka sisältää kaavan 1 mukaista yhdistettä yhdessä sitä varten tarkoitetun farmaseuttisesti hyväksyttävän täyteaineen kanssa.

Eräs keksinnön toteutusmuoto käsittää menetelmän biologisen vasteen aikaansaamiseksi $5HT_{1A}$-reseptorissa tai $5HT_{1D}$:ssa antamalla kaavan 1 mukaista yhdistettä. Vielä eräs toteutusmuoto käsittää menetelmän erilaisten tilojen hoitamiseksi nisäkkäässä, joka tarvitsee serotoniinin toimintojen säätelyä, antamalla kaavan 1 mukaista yhdistettä.

Keksinnön viimeisessä toteutusmuodossa tarjotaan menetelmä, joka sopii kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistukseen.

Tässä käytettynä termi "alkyyli" merkitsee haarautumatonta tai haarautunutta alkyyliketjua, jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja. Esimerkiksi "C_{1-4}-alkyyli"-ryhmiä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, sek-butyyli, isobutyyli ja tert-butyyli. "C_{1-8}-alkyyli"-ryhmiä ovat mm. C_{1-4}-alkyylille luetellut ryhmät sekä n-pentyyli, 2-metyylibutyyli, 3-metyylibutyyli, n-heksyyli, 4-metyylipentyyli, n-heptyyli, 3-etyylipentyyli, 2-metyyliheksyyli, 2,3-dimetyylipentyyli, n-oktyyli, 3-propyylipentyyli, 6-metyyliheptyyli ja niiden kaltaiset.

Termi "C_{3-4}-alkenyyli" viittaa olefiinisesti tyydyttymättömiin alkyyliryhmiin kuten ryhmiin $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH(CH_3)CH=CH_2$ ja niiden kaltaisiin.

Termi "aryyli" merkitsee aromaattista karbosyklistä rakennetta, jossa on kuudesta kymmeneen hiiliatomia. Esimerkkejä tällaisista rengasrakenteista ovat fenyyli, naftyyli ja niiden kaltaiset.

Termi "sykloalkyyli" merkitsee alifaattista karbosyklistä rakennetta, jossa on ilmoitettu määrä hiiliatomeja renkaassa. Esimerkiksi termi "C_{3-7}-sykloalkyyli" merkitsee syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä, sykloheksyyliä ja sykloheptyyliä.

Termi "aryyli-(C_{1-4}-alkyyli)" merkitsee aryylirakennetta, joka on liittynyt C_{1-4}-alkyyliryhmään. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat bentsyyli, fenyylietyyli, a-metyylibentsyyli, 3-fenyylipropyyli, a-naftyylimetyyli, ß-naftyylimetyyli, 4-fenyylibutyyli ja niiden kaltaiset. Samalla tavalla termi "aryyli-(C_{1-3}-alkyyli)" merkitsee aromaattista karbosyklistä rakennetta, joka on liittynyt C_{1-3}-alkyyliin.

C_{1-8}-alkyyli, aryyli, aryyli-(C_{1-4}-alkyyli)ryhmät ja aryyli-(C_{1-3}-alkyyli) voivat olla substituoituja yhdellä tai

kahdella ryhmällä. Tyypillisiä aryyli- ja/tai alkyylisubstituentteja ovat C_{1-3}-alkoksi, halogeeni, hydroksi, C_{1-3}-tioalkyyli, nitro ja niiden kaltaiset. Lisäksi aryyli-, aryyli-(C_{1-4}-alkyyli)- ja aryyli-(C_{1-3}-alkyyli)ryhmät voivat myös olla substituoituja C_{1-3}-alkyylillä tai trifluorimetyyliryhmällä.

Edellä mainitussa termi "C_{1-3}-alkyyli" merkitsee mitä tahansa ryhmistä metyyli, etyyli, n-propyyli ja isopropyyli; termi "C_{1-3}-alkoksi" merkitsee mitä tahansa ryhmistä metoksi, etoksi, n-propoksi ja isopropoksi; termi "halogeeni" merkitsee mitä tahansa radikaaleista fluori, kloori, bromi ja jodi; ja termi "C_{1-3}-tioalkyyli" merkitsee mitä tahansa ryhmistä metyylitio, etyylitio, n-propyylitio ja isopropyylitio.

Esimerkkejä substituoiduista C_{1-8}-alkyyleistä ovat metoksimetyyli, trifluorimetyyli, 6-klooriheksyyli, 2-bromipropyyli, 2-etoksi-4-jodibutyyli, 3-hydroksipentyyli, metyylitiometyyli ja niiden kaltaiset.

Esimerkkejä substituoiduista aryyleistä ovat p-bromifenyyli, m-jodifenyyli, p-tolyyli, o-hydroksifenyyli, ß-(4-hydroksi)naftyyli, p-(metyylitio)fenyyli, m-trifluorimetyylifenyyli, 2-kloori-4-metoksifenyyli, a-(5-kloori)-naftyyli ja niiden kaltaiset.

Esimerkkejä substituoiduista aryyli-(C_{1-4}-alkyyleistä) ovat p-klooribentsyyli, o-metoksibentsyyli, m-(metyylitio)-a-metyylibentsyyli, 3-(4'-trifluorimetyylifenyyli)propyyli, o-jodibentsyyli, p-metyylibentsyyli ja niiden kaltaiset.

Termiä "aminon suojaryhmä" käytetään tässä kuten sitä käytetään usein synteettisessä orgaanisessa kemiassa viittaamaan ryhmään, joka estää aminoryhmää osallistumasta jollekin muulle molekyylin funktionaaliselle ryhmälle suoritettavaan reaktioon, mutta joka voidaan poistaa amiinista mikäli se on toivottavaa. Tällaisia ryhmiä on esitetty julkaisuissa T. W. Greene, kappale 7, Protective Groups in

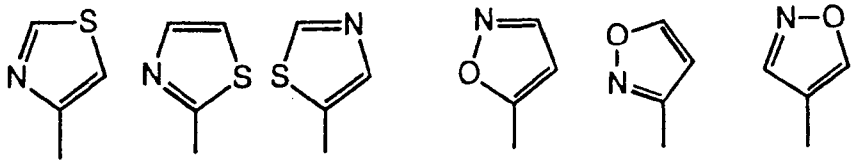
Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 1981, ja J. W. Barton, kappale 2, Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie, toim., Plenum Press, New York, 1973, jotka kokonaisuudessaan sisällytetään tähän viittauksella. Esimerkkejä tällaisista ryhmistä ovat mm. bentsyyli ja substituoitu bentsyyli kuten 3,4-dimetoksibentsyyli, o-nitrobentsyyli ja trifenyylimetyyli; yhdisteet, joilla on kaava COOR, jossa R käsittää sellaiset ryhmät kuin metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, 2,2,2-trikloorietyyli, 1-metyyli-1-fenyylietyyli, isobutyyli, t-butyyli, t-amyyli, vinyyli, allyyli, fenyyli, bentsyyli, p-nitrobentsyyli, o-nitrobentsyyli ja 2,4-diklooribentsyyli; asyyliryhmät ja substituoitu asyyli kuten formyyli, asetyyli, klooriasetyyli, diklooriasetyyli, trikloori-asetyyli, trifluoriasetyyli, bentsoyyli ja p-metoksibentsoyyli; ja muut ryhmät kuten metaanisulfonyyli, p-tolueenisulfonyyli, p-bromibentseenisulfonyyli, p-nitrofenyylietyyli ja p-tolueenisulfonyyliaminokarbonyyli. Edullisia aminon suojaryhmiä ovat bentsyyli ($-CH_2C_6H_5$), asyyli [C(O)R] tai SiR_3, joissa R on C_{1-4}-alkyyli, halogeenimetyyli tai 2-halogeenisubstituoitu-(C_{2-4}-alkoksi).

Termi "aromaattinen 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas" viittaa renkaaseen, joka sisältää yhdestä kolmeen heteroatomia, joita voivat olla typpi, happi tai rikki. 5-jäseniset heterosykliset renkaat voivat sisältää hiili- ja typpiatomeja ja enintään yhden hapen tai yhden rikin mutta ei yhtä kumpaakin. 5-jäsenisissä renkaissa, jotka eivät sisällä happea tai rikkiä, yksi typpi voi olla substituoitu joko vedyllä, C_{1-3}-alkyyli-, fenyyli- tai (C_{1-3}-alkyyli)fenyyliryhmällä. 6-jäseniset heterosykliset renkaat voivat sisältää ainoastaan hiili- ja typpiatomeja. 5- tai 6-jäsenisissä renkaissa voi olla renkaassa yksi tai kaksi hiiliatomia, jotka on substituoitu toisistaan riippumatta C_{1-3}-alkyylillä, halogeenilla, OH:lla, C_{1-3}-alkoksilla, C_{1-3}-alkyylitiolla, NH_2:lla, CN:lla tai fenyylillä. He-

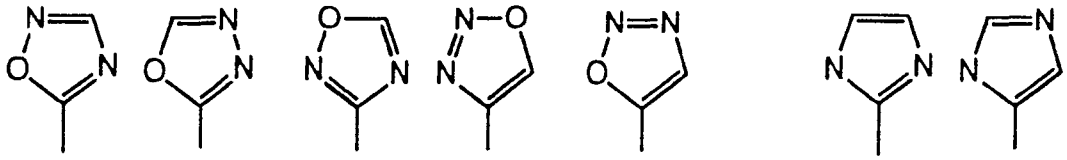
terosyklisen renkaan vierekkäiset hiilet voivat olla liittyneet -CH=CH-CH=CH-sillalla, jolloin heterosykliin muodostuu bentsofuusioitunut rengas.

Nämä aromaattiset 5- tai 6-jäseniset heterosykliset renkaat voivat olla joko substituoituja tai substituoimattomia, ja niitä ovat mm. furaani, tiofeeni, tiatsoli, oksatsoli, isoksatsoli, isotiatsoli, oksadiatsoli, tiadiatsoli, pyridiini, pyridatsiini, pyrimidiini, pyratsiini, pyrroli, pyratsoli, imidatsoli ja triatsoli. Heterosyklinen renkas voi olla kiinnittynyt bentseenirenkaaseen heterosyklisen renkaan minkä tahansa hiilen kautta, esimerkiksi 2- tai 3-furaani.

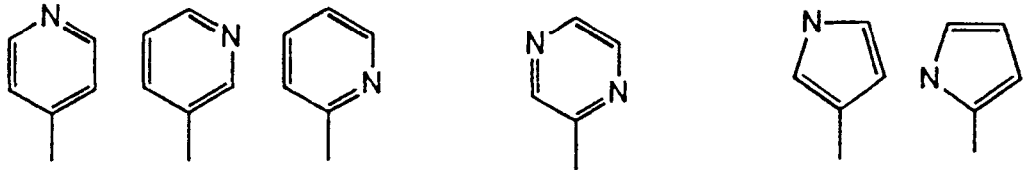
Tässä käytettyinä seuraavat termit viittaavat ilmoitettuun rakenteeseen ja käsittävät kaikki rakenneisomeerit:



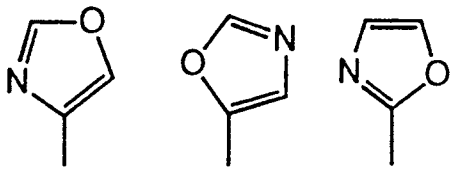
Tiatsolit Isoksatsolit



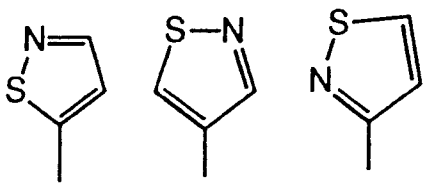
Oksadiatsolit Imidatsolit



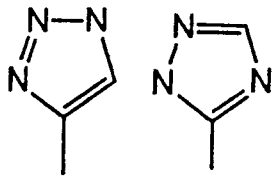
Pyridiinit Pyratsiini Pyrrolit



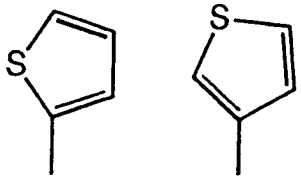
Oksatsolit



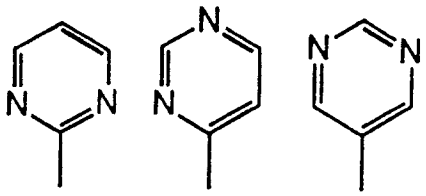
Isotiatsolit



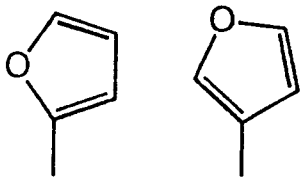
Triatsolit



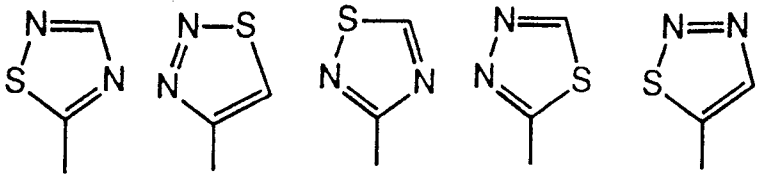
Tiofeenit



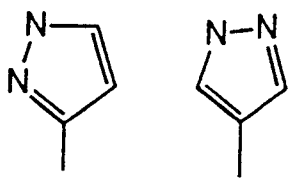
Pyrimidiinit



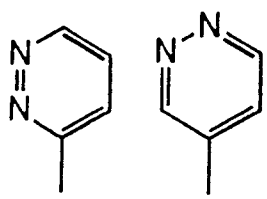
Furaanit



Tiadiatsolit

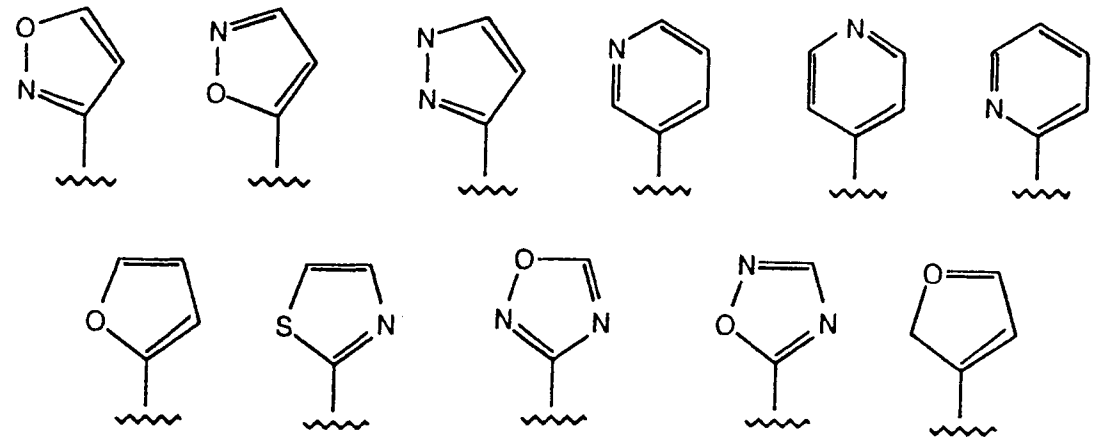


Pyratsolit



Pyridatsiinit

Vaikka kaikki keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia tässä esitettyihin tarkoituksiin, tietyt näistä yhdisteistä ovat edullisia tällaisiin käyttötarkoituksiin. Edullisesti R^1 ja R^2 merkitsevät kumpikin C_{1-4}-alkyyliä, erityisesti n-propyyliä, R^3 on vety ja HET on jokin ryhmästä, jonka muodostavat isoksatsoli, pyratsoli, pyridiini, tiatsoli, furaani, tiofeeni ja oksadiatsoli. Muita edullisia tämän keksinnön aspekteja on esitetty jäljempänä.



Tämän keksinnön mukaisissa yhdisteissä on ainakin yksi kiraalinen keskus ja sen vuoksi kullakin voi esiintyä ainakin kaksi stereoisomeeria. Kiraalinen keskus esiintyy kaavan 1 asemassa 4. Jos substituenttiryhmä sisältää kiraalisen keskuksen, niin on olemassa useampia stereoisomeereja. Raseemiset seokset sekä oleellisesti puhtaat kaavan 1 mukaiset stereoisomeerit sisältyvät tämän keksinnön piiriin. Termillä "oleellisesti puhdas" tarkoitetaan, että läsnä on vähintään 90 mooliprosenttia, edullisemmin vähintään 95 mooliprosenttia ja edullisimmin vähintään 98 mooliprosenttia haluttua stereoisomeeria verrattuna muihin mahdollisiin stereoisomeereihin.

Termejä "R" ja "S" käytetään tässä kuten tavallisesti orgaanisessa kemiassa käytetään merkitsemään kiraalisen keskuksen spesifistä konfiguraatiota. Termi "R"

viittaa "oikeaan" ja viittaa siihen kiraalisen keskuksen konfiguraatioon, jossa ryhmäprioriteeteilla (korkeimmasta toiseksi alhaisimpaan) on myötäpäiväinen suhde katsottuna sidosta pitkin alhaisimman prioriteetin omaavaa ryhmää kohti. Termi "S" tai "vasen" viittaa siihen kiraalisen keskuksen konfiguraatioon, jossa ryhmäprioriteeteilla (korkeimmasta toiseksi alhaisimpaan) on vastapäiväinen suhde katsottuna sidosta pitkin alhaisimman prioriteetin omaavaa ryhmää kohti. Ryhmien prioriteetti perustuu niiden atomimäärään (raskain isotooppi ensin). Osittainen luettelo prioriteeteista ja pohdintaa stereokemiasta sisältyy kirjaan: The Vocabulary of Organic Chemistry, Orchin, et al., John Wiley and Sons Inc., kustantajat, sivu 126, joka sisällytetään tähän viittauksella.

Kuten edellä on esitetty, tämä keksintö käsittää kaavan 1 mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Koska tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat amiineja, ne ovat luonteeltaan emäksisiä ja siten reagoivat kuinka monen tahansa epäorgaanisen ja orgaanisen hapon kanssa, jolloin muodostuu farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, kuten vetykloridihapon, typpihapon, ortofosforihapon, rikkihapon, vetybromidihapon, vetyjodidihapon, fosfonihapon ja muiden happojen kanssa, sekä suoloja, jotka on johdettu ei-toksisista orgaanisista hapoista kuten alifaattisista mono- ja dikarboksyylihapoista, aminohapoista, fenyylisubstituoiduista alkaanihapoista, hydroksialkaani- ja hydroksialkaanidihaposta, aromaattisista hapoista, alifaattisista ja aromaattisista sulfonihapoista. Tällaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat siten mm. sulfaatti, pyrosulfaatti, bisulfaatti, sulfiitti, bisulfiitti, nitraatti, fosfaatti, monovetyfosfaatti, divetyfosfaatti, metafosfaatti, pyrofosfaatti, kloridi, bromidi, jodidi, asetaatti, propionaatti, kaprylaatti, akrylaatti, formaatti, tartraatti, isobutyraatti, kapraatti, heptanoaatti, propiolaatti, oksalaatti, malonaat-

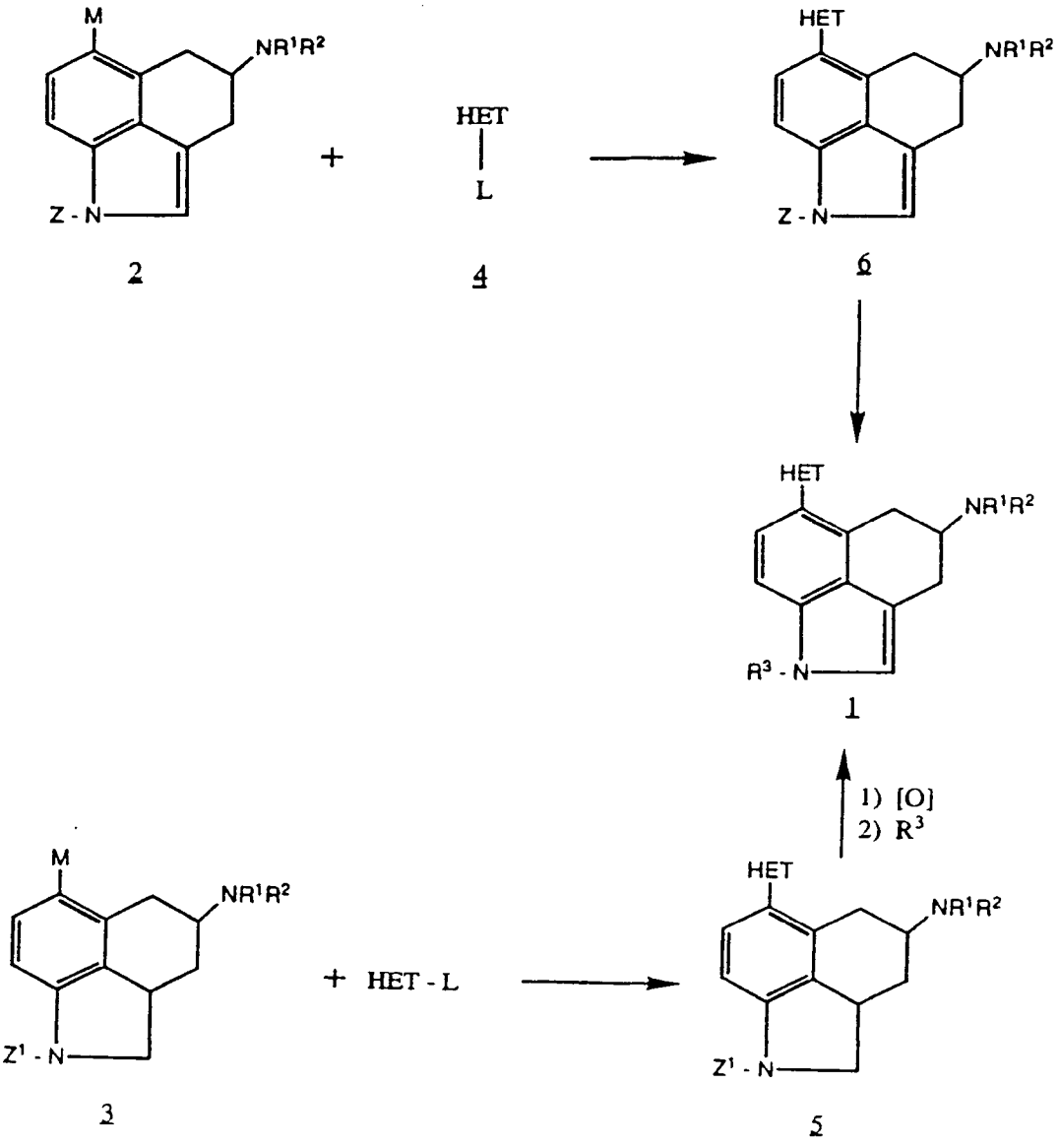
ti, sukkinaatti, suberaatti, sebasaatti, fumaraatti, maleaatti, mandelaatti, butyyni-1,4-dioaatti, heksyyni-1,6-dioaatti, hippuraatti, bentsoaatti, klooribentsoaatti, metyylibentsoaatti, ftalaatti, tereftalaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti, klooribentseenisulfonaatti, ksyleenisulfonaatti, fenyyliasetaatti, fenyylipropionaatti, fenyylibutyraatti, sitraatti, laktaatti, ß-hydroksibutyraatti, glykolaatti, malaatti, naftaleeni-1-sulfonaatti, naftaleeni-2-sulfonaatti ja mesylaatti.

Edullisia kaavan 1 mukaisia yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa R^3 on vety, R^1 ja R^2 merkitsevät kumpikin joko n-propyyliä tai metyyliä ja HET on 3-isoksatsolyyli, 5-isoksatsolyyli, 3-isotiatsolyyli, 5-isotiatsolyyli, 2-imidatsolyyli tai 4-imidatsolyyli. Nämä yhdisteet käsittävät stereoisomeerit asemassa 4, so. 4-R:n ja 4-S:n raseemiset seokset sekä kummankin oleellisesti puhtaat stereoisomeerit, joissa konfiguraatio asemassa 4 on R tai S.

Kuten kaaviossa I on kuvattu, tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa saattamalla 4-amino-6-metallisubstituoitu tetrahydrobents[cd]indoli, joka on kuvattu rakenteella 2, reagoimaan heterosyklisen yhdisteen kanssa, joka on kuvattu rakenteella 4. Rakenteessa 2 M on metalliosa kuten litium, magnesium, sinkki, tina, elohopea, boorihappo ($-BO_2H_2$) tai niiden kaltainen, kun taas Z on aminon suojaryhmä. Kun metalliosa on moniarvoinen, se on tavallisesti liittynyt muihin osiin kuten esimerkiksi halogeeni magnesiumille (Grignard-reagenssi) ja alkyyliryhmät tinalle (trialkyylitina). Heterosykli kuvataan rakenteella 4, joka sisältää poistuvan ryhmän "L" kuten kloorin, bromin tai trifluorimetyylisulfonoksiryhmän, joka voidaan korvata metalli-indolilla. Heterosykli voi olla substituoitu kuten edellä on esitetty. Vaihtoehtoisesti 6-metalli-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli 3 voidaan samalla tavalla saattaa reagoimaan heterosyklin 4 kanssa,

jolloin saadaan 6-heteroaryyli-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli 5, joka voidaan sitten hapettaa ja suojaryhmä Z^1 vaihtaa tai korvata, jolloin saadaan kaavan 1 mukaisia yhdisteitä.

Kaavio 1



Metalli-indolin 2 tai metalli-indoliinin 3 ja heterosyklin 4 reaktio suoritetaan niin, että läsnä on palladium- tai nikkelikatalyytti kuten $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$, $PdCl_2$, $Pd[P(C_6H_5)_3]_2Cl_2$, $Ni(acac)_2$, $NiCl_2[P(C_6H_5)_3]_2$ tai niiden kal-

tainen, joissa "acac" merkitsee asetyyliasetonaattia ja "C_6H_5" merkitsee fenyyliryhmää. Metalliorgaaninen reagenssi 2 tai 3 valmistetaan menetelmillä, joita alalla tavallisesti käytetään tällaisille valmistuksille, esimerkiksi litium- tai magnesiumreagenssit voidaan valmistaa saattamalla sopiva 6-kloori-, 6-bromi- tai 6-jodisubstituoitu tetrahydro- tai heksahydrobentsindoli kosketukseen organolitiumreagenssin tai magnesiummetallin kanssa liuottimessa kuten eetterissä tai tetrahydrofuraanissa. Voidaan käyttää muita metalliorgaanisia johdannaisia kuten sinkkiä, tinaa, elohopeaa tai boorihappoa ($-BO_2H_2$). Sinkki-, tina- ja elohopeareagenssit voidaan valmistaa litioidun bentsindolin reaktiolla sinkki-, tina- tai elohopeajohdannaisen kuten sinkkikloridin, kloritrialkyylistannaanin tai elohopea(II)kloridin kanssa. Boorihappojohdannainen voidaan valmistaa saattamalla litiumreagenssi reagoimaan trimetyyliboraatin kanssa, minkä jälkeen suoritetaan saadun boronaattiesterin hydrolyysi. Elohopea(II)asetaatti voidaan saattaa kosketukseen suoraan heksahydrobentsindolin kanssa, jolloin saadaan merkuroitu johdannainen.

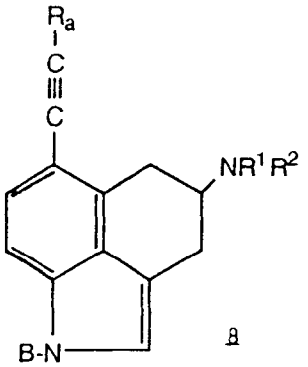
Bentsindolin 1-typpi suojataan edullisesti sellaisella ryhmällä kuin trifenyylimetyyli (trityyli), bentsyyli tai ainoastaan tetrahydrobentsindolin tapauksessa tri-isopropyylisilyylillä. Nämä suojaryhmät kuvataan Z:lla rakenteissa 2 ja 3. Suojaryhmä voidaan poistaa sen jälkeen, kun kytkentäreaktio on suoritettu, jolloin saadaan 1-hydrobentsindoliyhdiste.

Vaihtoehtoinen menetelmä tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi käsittää heterosyklisestä yhdisteestä valmistetun metalliorgaanisen reagenssin saattamisen kosketukseen 6-bromi- tai 6-jodi-4-aminobentsindolin kanssa. Reaktio suoritetaan niin, että läsnä on sellainen katalyytti kuin reaktiokaaviossa I on käytetty. Heterosyklin metalliorgaanisen johdannaisen metalli voi olla litium, magnesium (Grignard-reagenssi), sinkki, tina, elo-

hopea tai boorihappo ($-BO_2H_2$). Nämä metalliorgaaniset yhdisteet voidaan valmistaa tavanomaisilla menetelmillä kuten bentsindoleille on edellä kuvattu. Vaihtoehtoisesti litioidut heterosyklit voidaan valmistaa käsittelemällä heterosykliä vahvalla emäksellä kuten alkyylilitiumilla tai litiumdialkyyliamidilla.

Ellei toisin ole ilmoitettu, seuraavissa valmistusmenetelmissä R_a ja R_a' voivat merkitä toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-3}-alkyyliä, halogeenia, OH:a, O(C_{1-3}-alkyyliä), S(C_{1-3}-alkyyliä), NH_2:a, CN:a tai fenyyliä. R_b voi olla vety, C_{1-3}-alkyyli, fenyyli tai (C_{1-3}-alkyyli)fenyyli. R_c voi olla vety tai C_{1-3}-alkyyli. R_d voi olla OH, O(C_{1-3}-alkyyli), O(fenyyli), O(C_{1-3}-alkyylifenyyli), halogeeni, S(C_{1-3}-alkyyli), S(fenyyli), S(C_{1-3}-alkyylifenyyli), NH_2, NH(C_{1-3}-alkyyli), N(C_{1-3}-alkyyli)$_2$, OCO(C_{1-3}-alkyyli), OCO(fenyyli), OCO(C_{1-3}-alkyylifenyyli) tai niiden kaltainen.

Vaihtoehtoisessa valmistusmenetelmässä tämän keksinnön mukaiset yhdisteet, joiden 6-asemassa on 5-jäseninen heterosyklinen rengas, voidaan valmistaa rakenteella 8 kuvatun tyyppisen yhdisteen sykloadditiolla, jossa rakenteessa R^1 ja R^2 ovat edellä määritellyt ja B on aminon suojaryhmä tai vety,

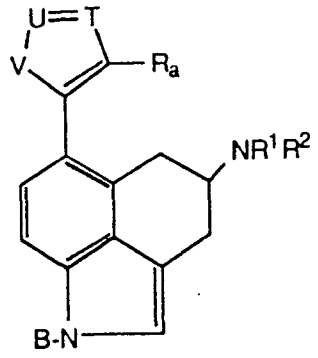


8

1,3-dipolin kanssa, joka on tyyppiä $^-T=U-V^-$, jossa T, U ja V voidaan valita seuraavasta luettelosta (a):sta (i):hin.

	T	U	V
(a)	CR_a	N	CHR_a
(b)	CR_a	N	NR_b
(c)	CR_a	N	O
(d)	N	N	O
(e)	CR_a	CR_a'	NR_b
(f)	CR_a	CR_a'	O
(g)	N	CR_a'	CHR_a
(h)	N	CR_a'	NR_b
(i)	N	CR_a'	O

Tässä luettelossa R_a ja R_a' eivät merkitse OH:ta tai NH_2:a, N on typpi ja O on happi. Tällä sykloadditiolla saadaan tuotteita, joilla on rakenne 10, jossa R^1 ja R^2 ovat edellä määritellyt ja B on aminon suojaryhmä tai vety.

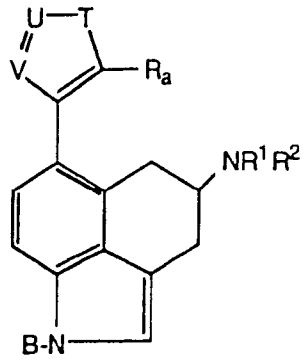


10

Rakenteiden 8 ja 10 1-typpi voidaan suojata käyttäen tavanomaisia suojaryhmiä, edullisesti $(C_2H_5)_2NC(O)$-:ta, triisopropyylisilyyliä tai bentseenisulfonyyliä.

Vaihtoehtoisesti rakenteen 8 mukainen 6-alkyynisubstituoitu indoli voidaan saattaa reagoimaan dipolin kanssa, joka on tyyppiä $^+T-U=V^-$, jossa T, U ja V valitaan seuraavasta luettelosta (j):stä (k):hon.

Tässä luettelossa R_a ei ole OH tai NH_2 ja N on typpi. Tällä reaktiolla saadaan tuotteita, joilla on rakenne 12,



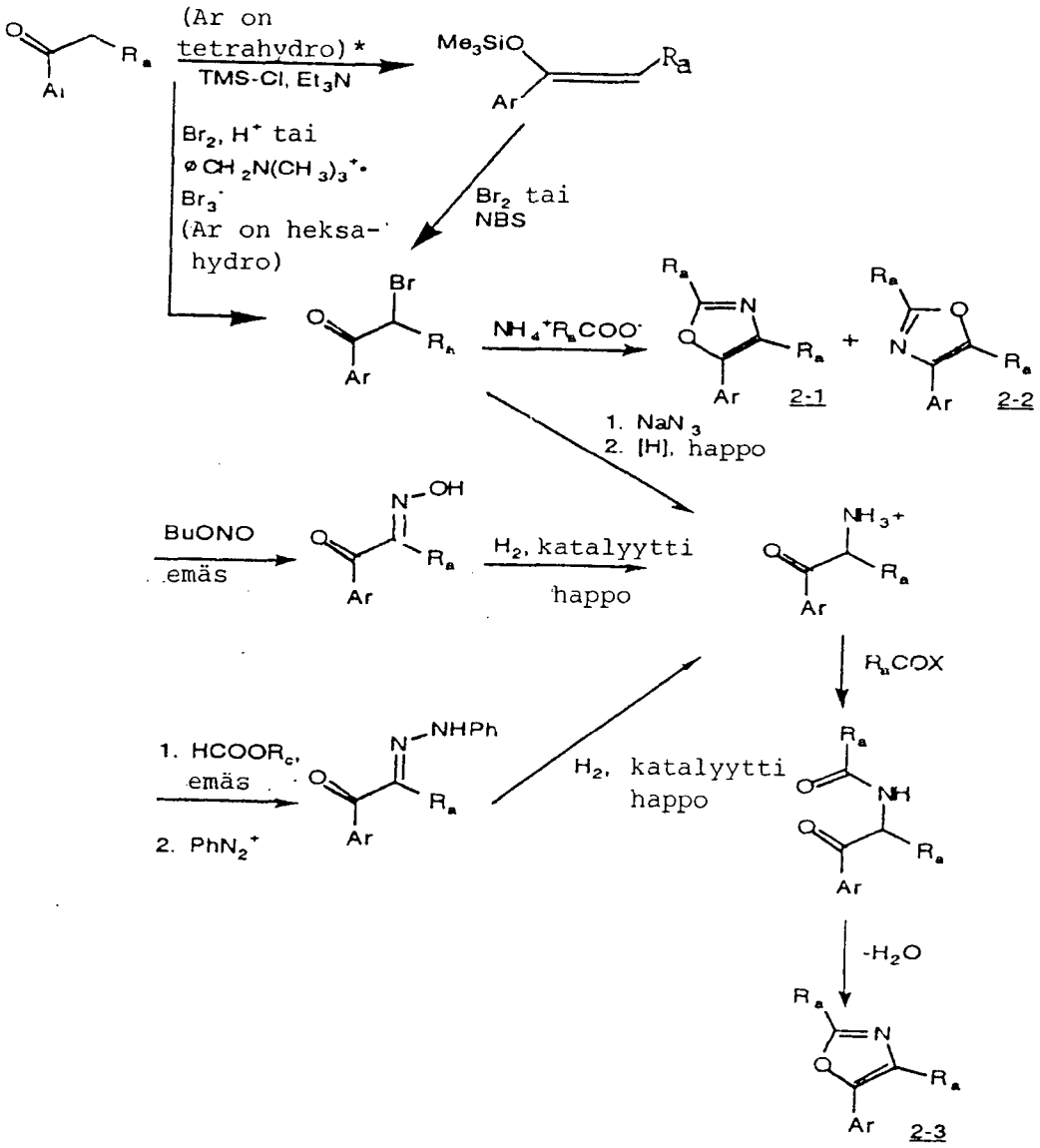
12

jossa R^1, R^2, R_a ja B ovat edellä määritellyt.

Vaihtoehtoisia menetelmiä tiettyjen näiden yhdisteiden valmistamiseksi on esitetty jäljempänä kaavioissa 2 - 18. Näissä reaktiokaavioissa käytettynä "Ar" viittaa bents[cd]indoliin, joka voi olla 1,3,4,5-tetrahydro tai 1,2,2a,3,4,5-heksahydro, jolloin ilmoitettu substituentti on 6-asemassa, "Me" on metyyli, "Et" on etyyli, "NBS" merkitsee n-bromisukkinimidiä, R_a, R_b ja R_c ovat edellä määritellyt, "MsCl" merkitsee metaanisulfonyylikloridia, "Δ" merkitsee lämpöä, "Ø" ja "Ph" merkitsevät kumpikin fenyyliä, "DMF" merkitsee dimetyyliformamidia, "TMS" merkitsee trimetyylisilyyliä, "[O]" merkitsee hapetinta, Lawessonin reagenssi on p-metoksifenyylitionofosfiinisulfididimeeri, "Ac" merkitsee asetyyliä, "NCS" merkitsee N-kloorisukkinimidiä, "DCC" merkitsee disykloheksyylikarbodi-imidiä, "DMS" merkitsee dimetyylisulfidia, "Im" merkitsee 1-imidatsolyyliä ja "[H]" merkitsee pelkistintä. Kuten edellä on esitetty, bents[cd]indolin 1-typpi tavallisesti suojataan aminon suojaryhmällä. Kun Ar on tetrahydrobents[cd]-indoli, 1-suojaryhmä on edullisesti tri-isopropyylisilyyli. Kun Ar on heksahydrobents[cd]indoli, edullinen 1-suojaryhmä on trifenyylimetyyli. Esitetyissä reaktiokaavioissa Ar on edullisesti heksahydrobents[cd]indoli, jolloin saatava 6-heteroaryylisubstituoitu heksahydrobents-

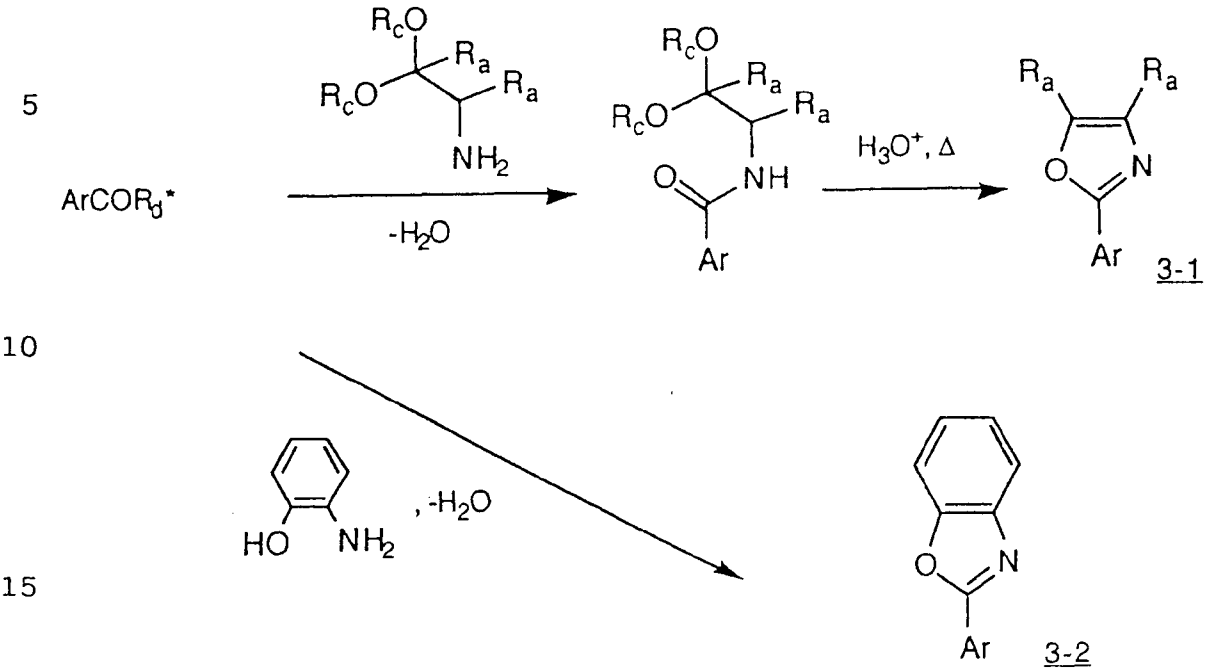
[cd]indoli hapettuu vastaavaksi tetrahydrobents[cd]indoli-tuotteeksi.

Kaavio 2



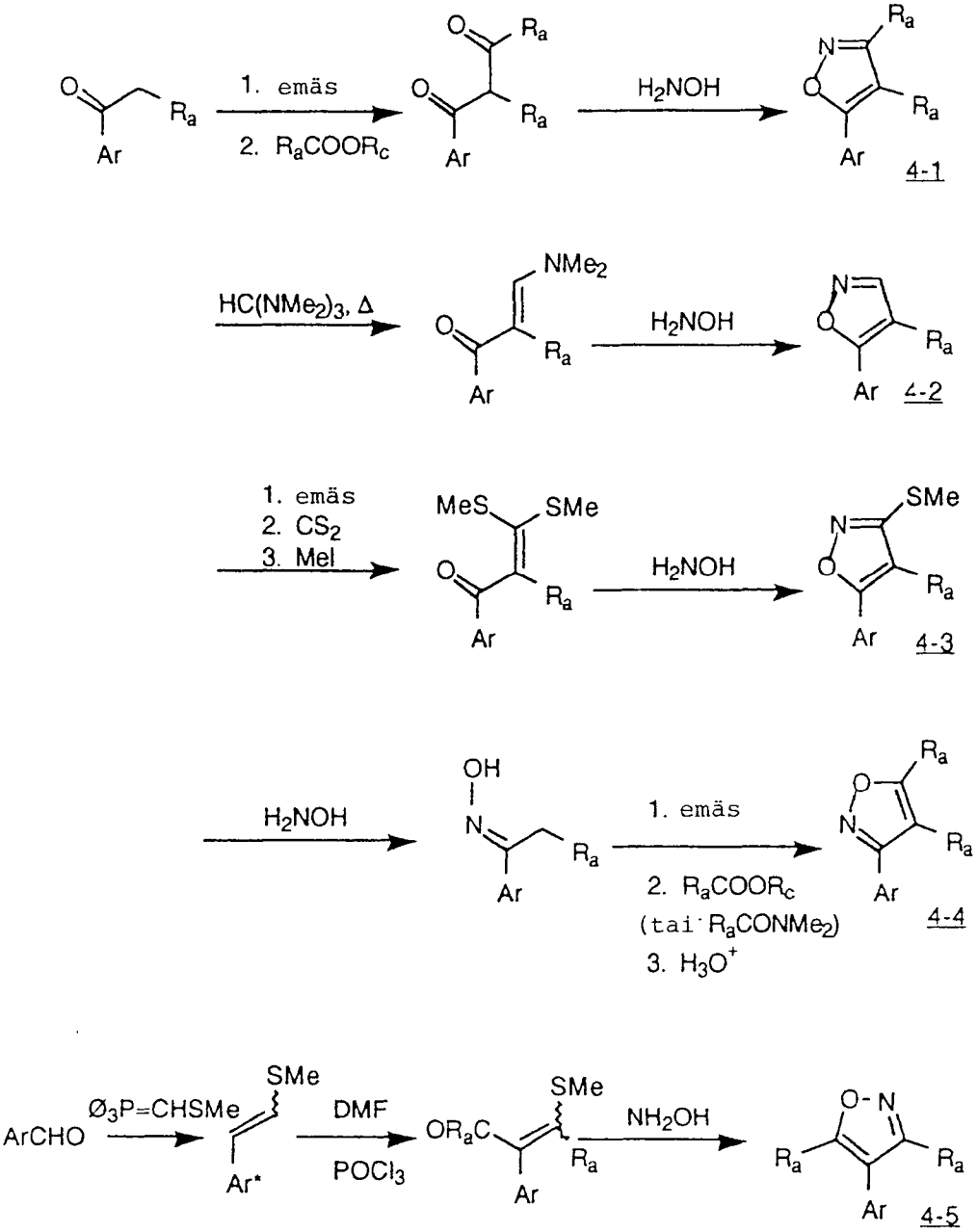
* Voidaan käyttää suoraa bromausta, kun Ar on tetrahydro, kun 1-typpi on suojattu tri-isopropyylisilyylillä.

Kaavio 3



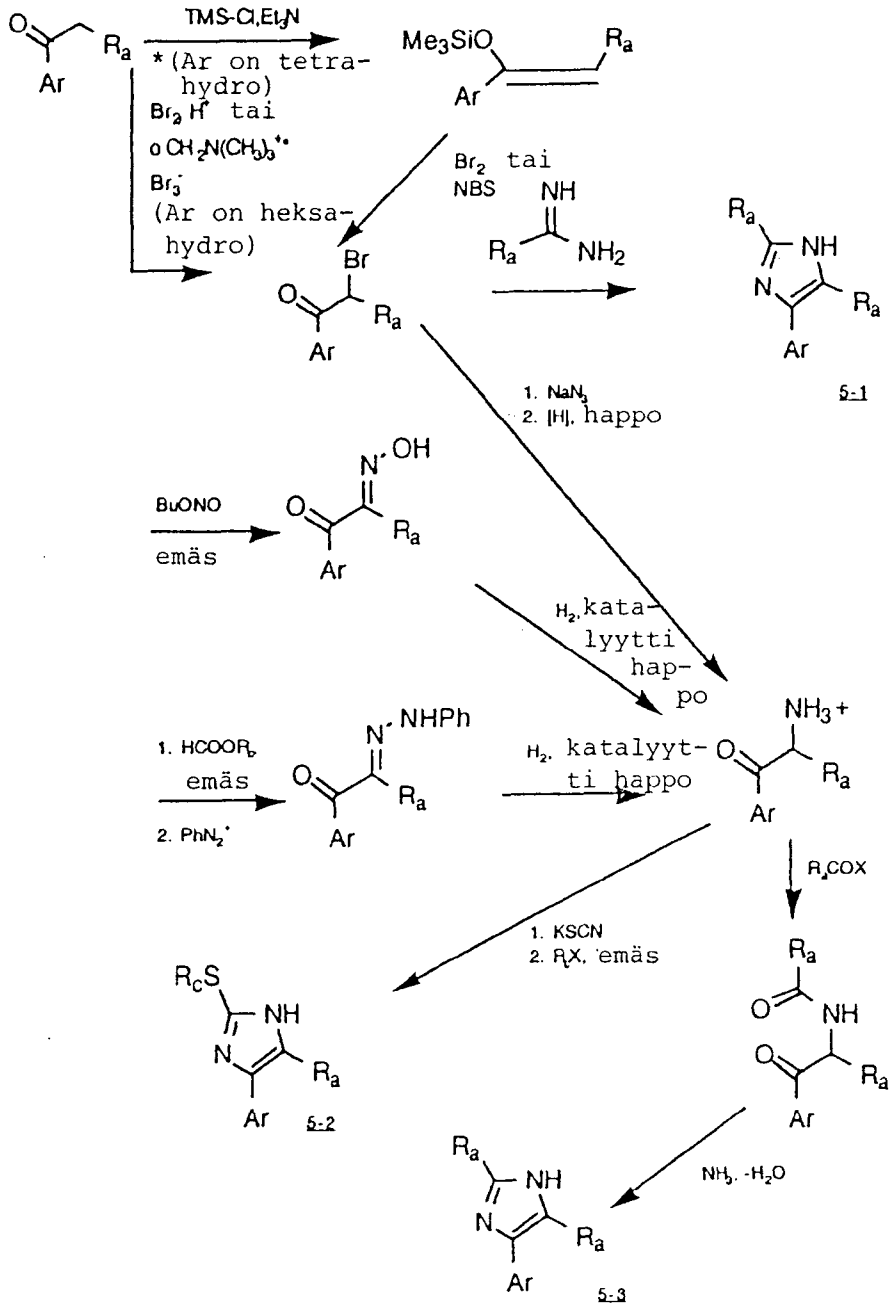
* kun R_d on OH, niin $ArCOR_d$-substraatti edullisesti aktivoidaan saattamalla etukäteen kosketukseen DCC:n tai diimidatsolyylikarbonyylin kanssa.

Kaavio 4



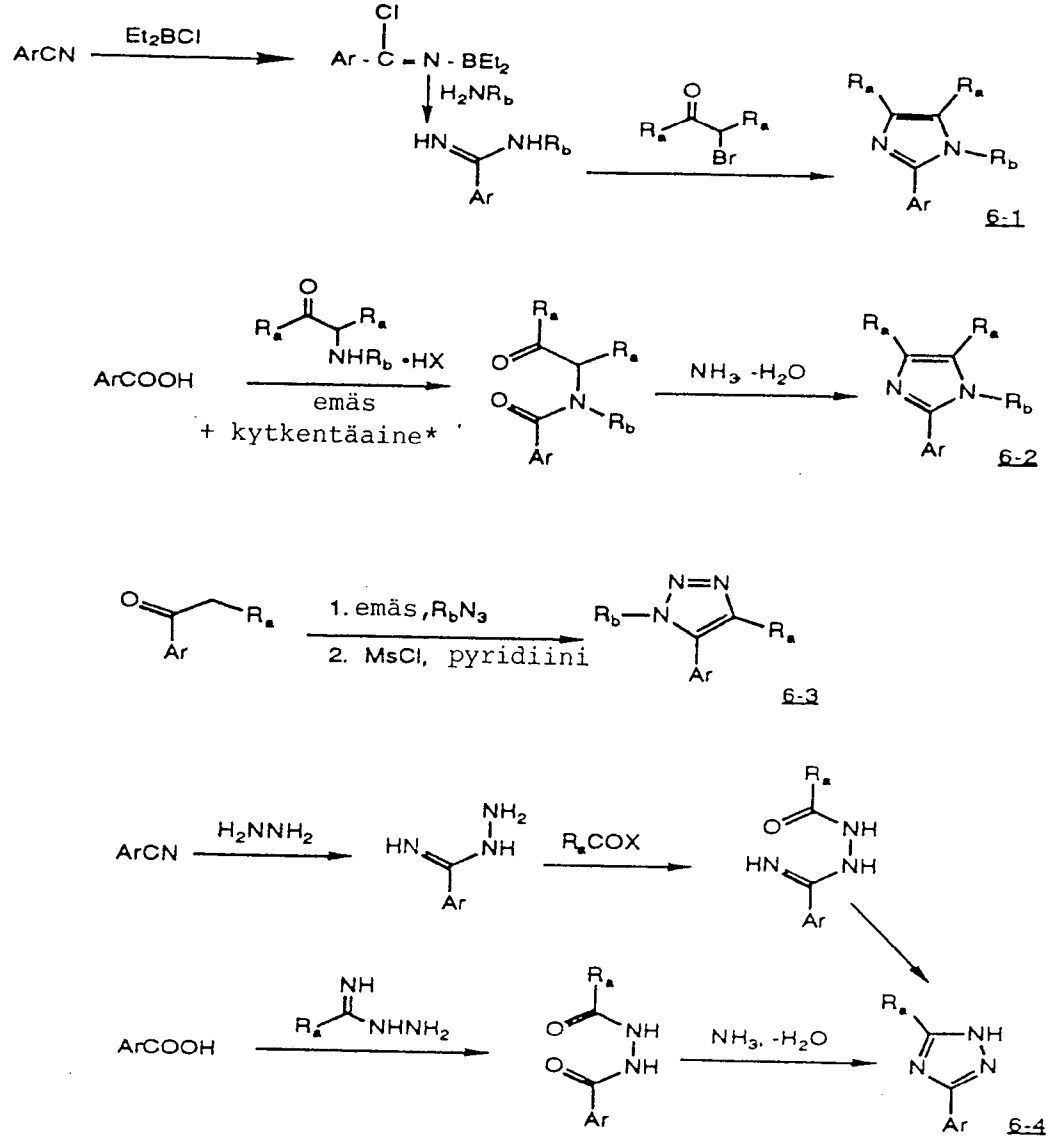
* Kun Ar on tetrahydrobents[cd]indoli, niin 1-typpi suojataan tri-isopropyylisilyylillä.

Kaavio 5



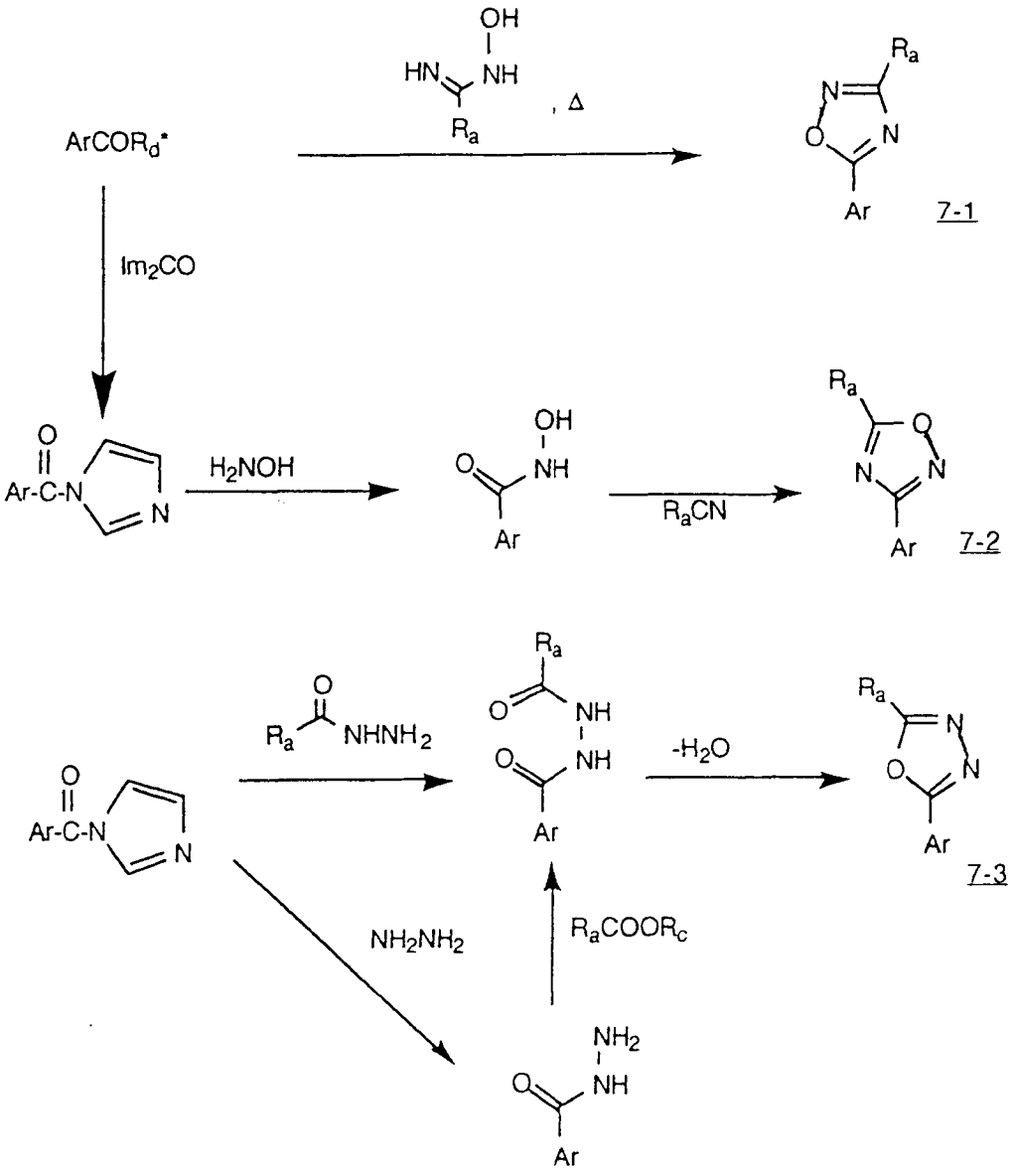
* Voidaan käyttää suoraa bromausta, kun Ar on tetrahydro, kun 1-typpi on suojattu tri-isopropyylisilyylillä.

Kaavio 6



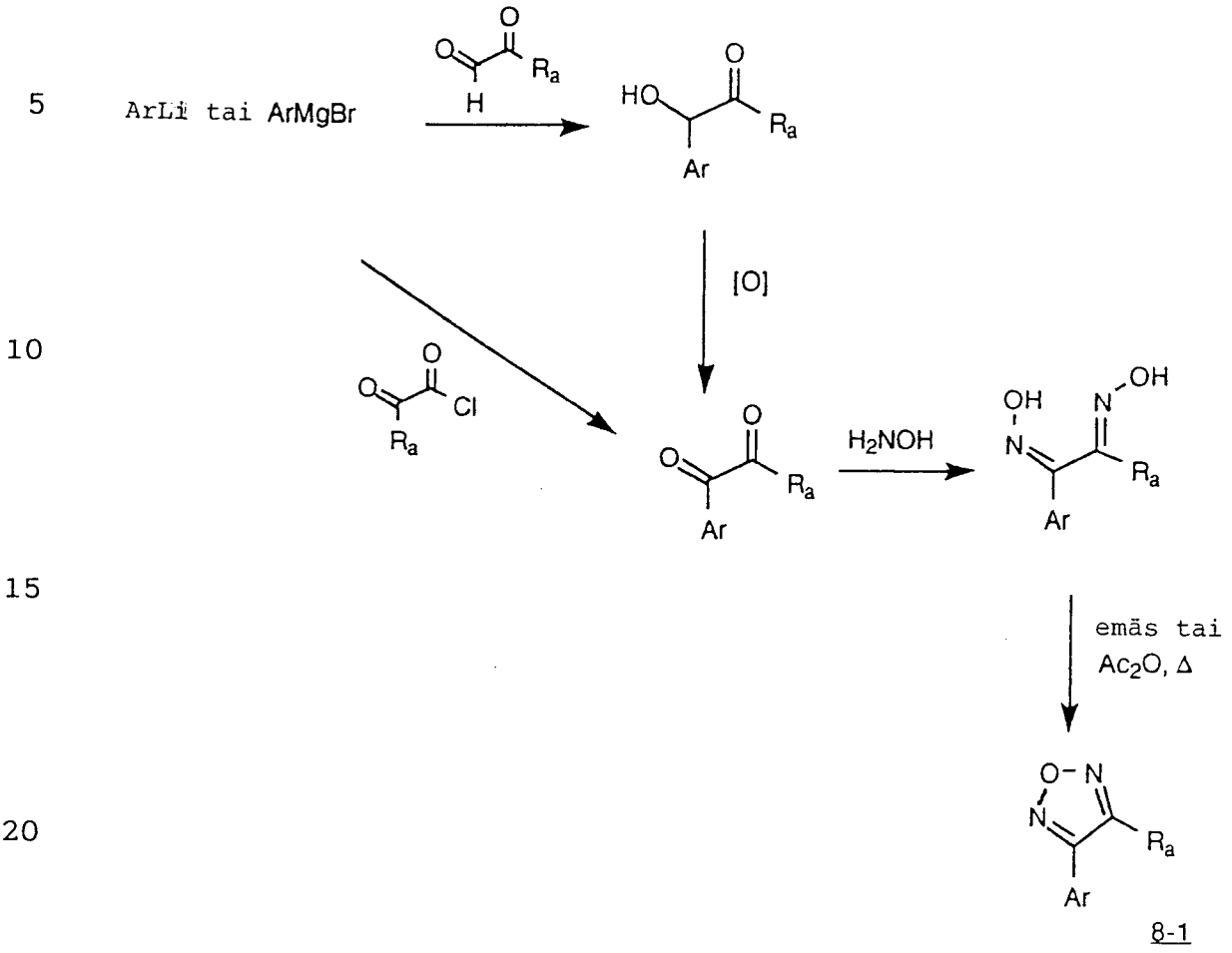
* Esimerkiksi DCC tai Im_2CO.

Kaavio 7



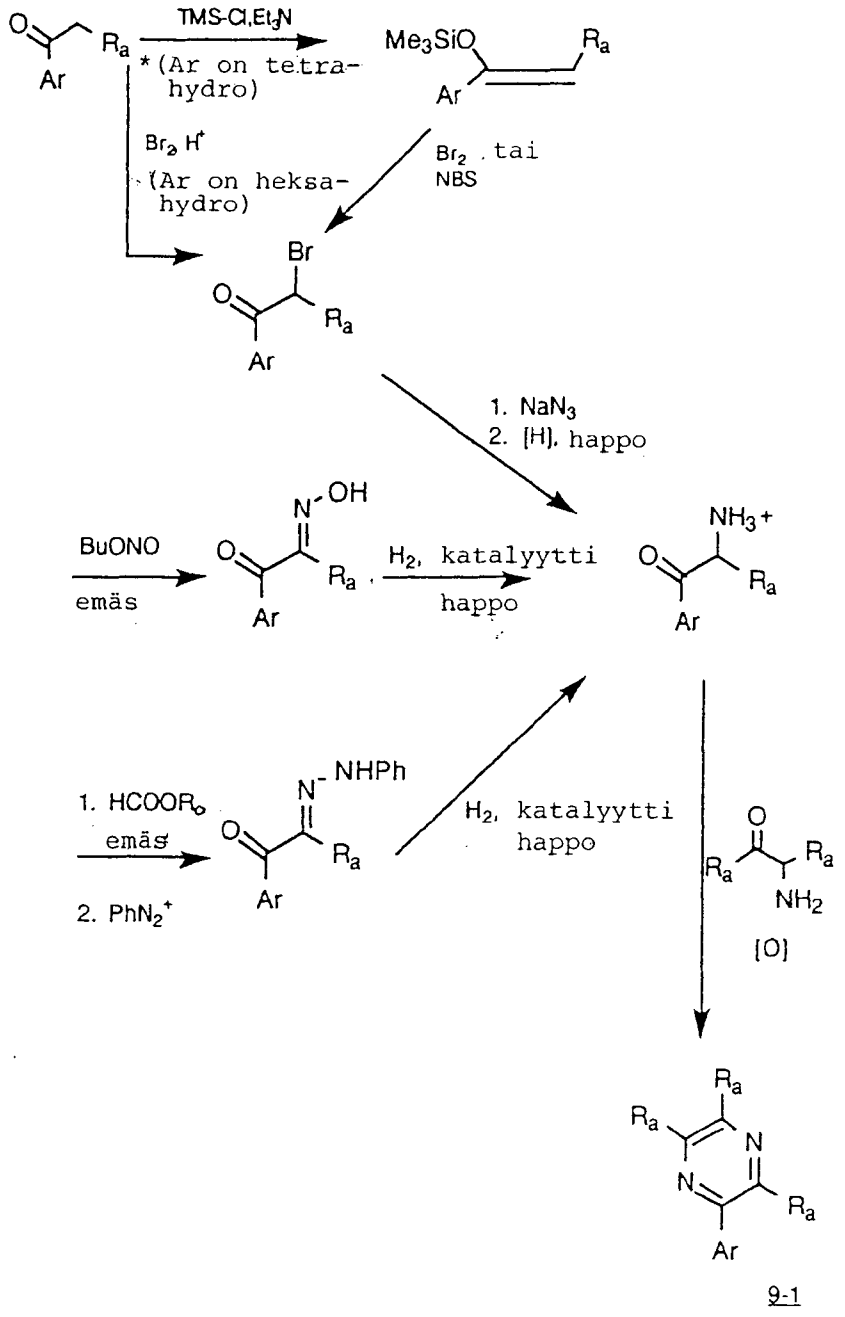
* Kun R_d on OH, käytetään edullisesti kytkentäainetta, esimerkiksi DCC:tä tai Im_2CO:ta.

Kaavio 8



8-1

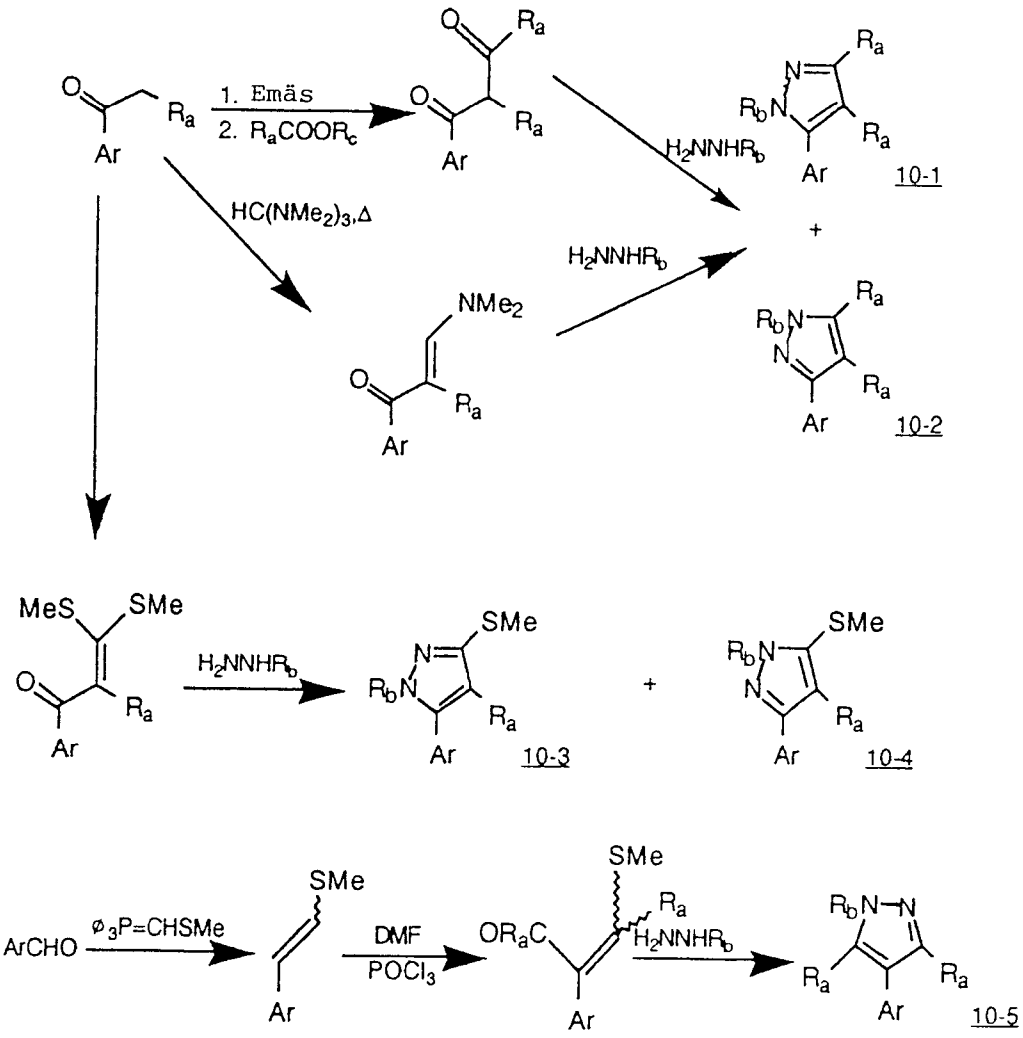
Kaavio 9



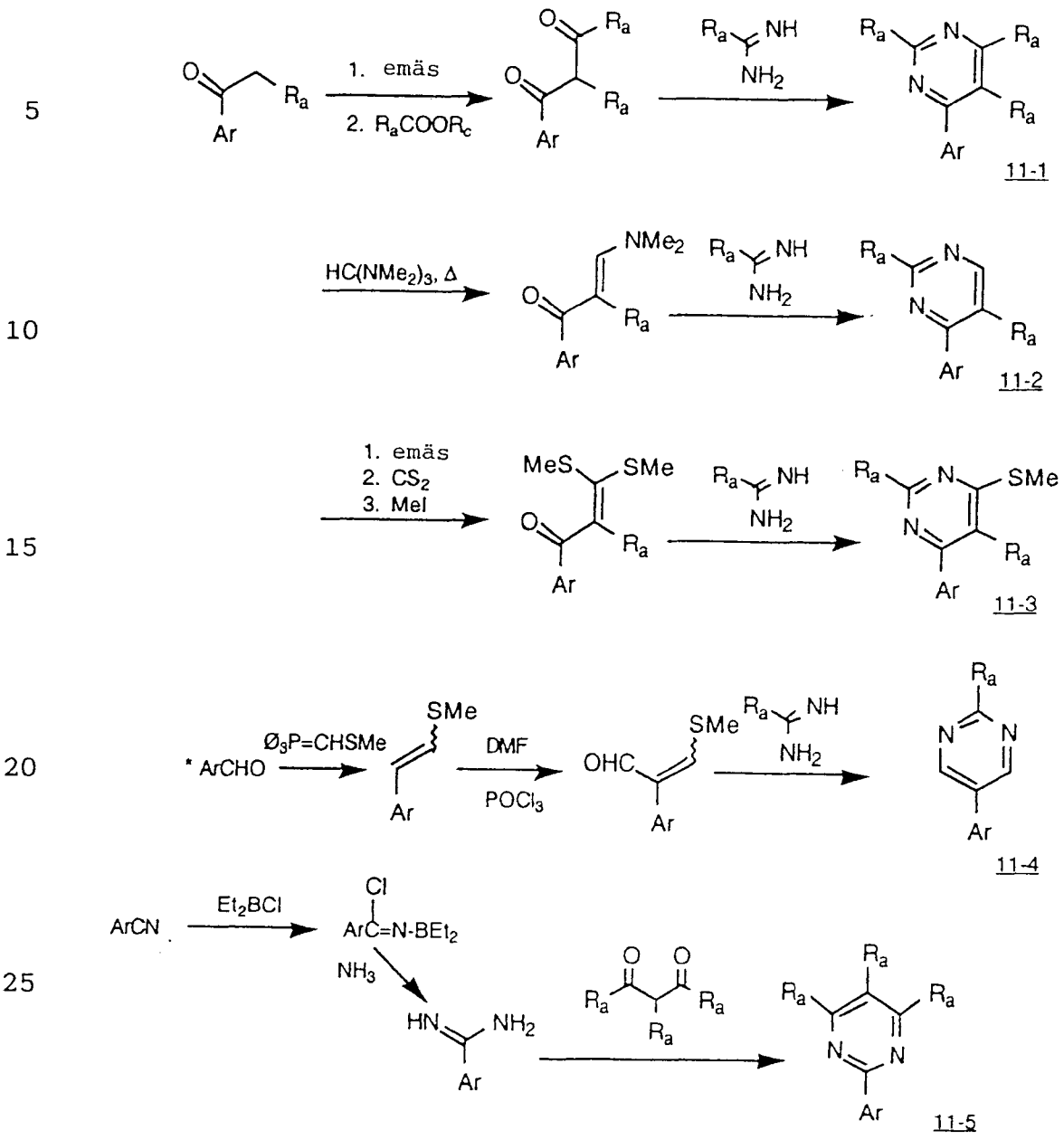
9-1

* Voidaan käyttää suoraa bromausta, kun Ar on tetrahydro, kun 1-typpi on suojattu tri-isopropyylisilyylillä.

Kaavio 10

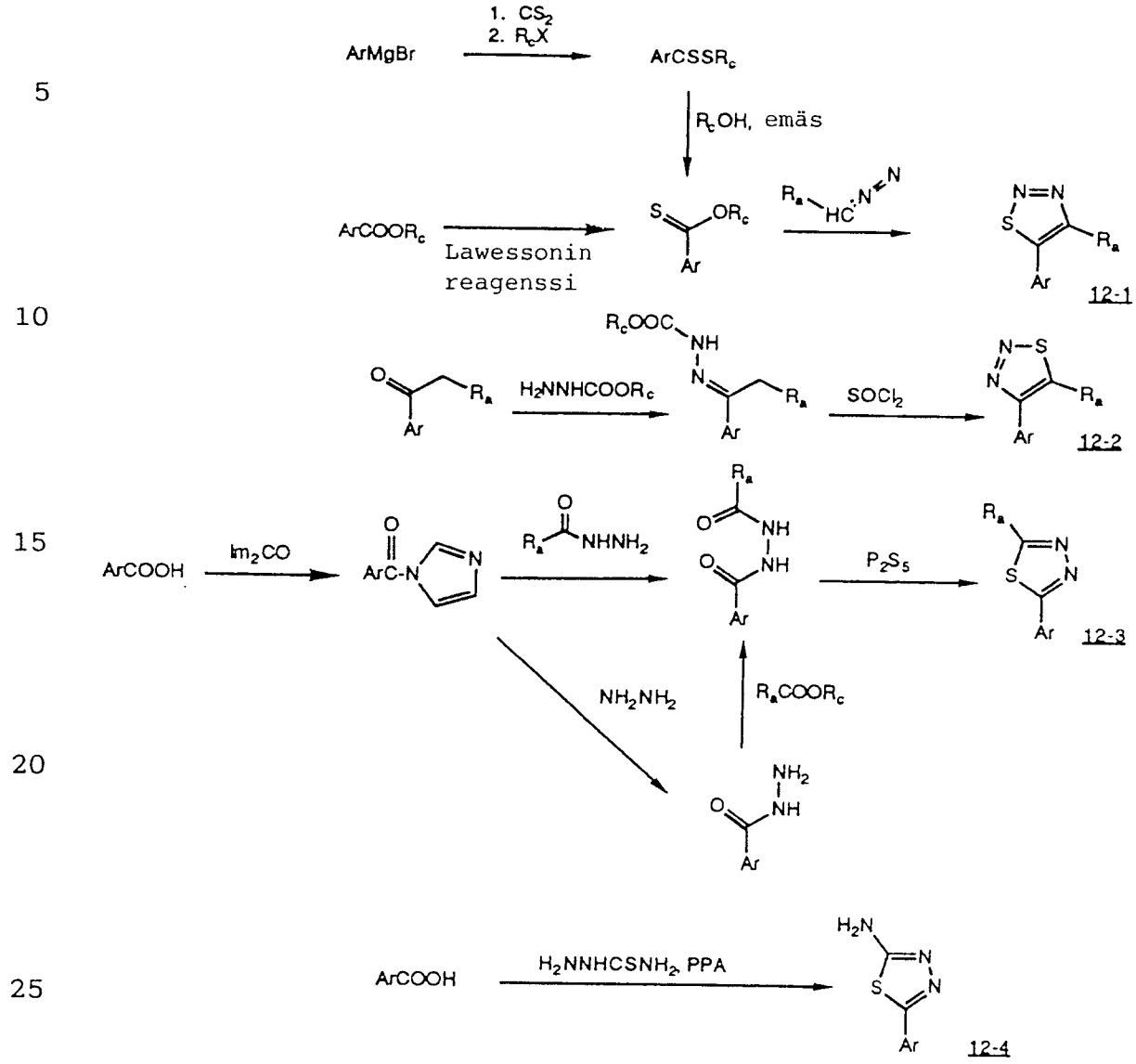

1. Emäs
2. RaCOORc
HC(NMe2)3,Δ
H2NNHRb
NMe2
MeS
SMe
ArCHO
ø3P=CHSMe
DMF
POCl3
ORaC
10-1
10-2
10-3
10-4
10-5

Kaavio 11

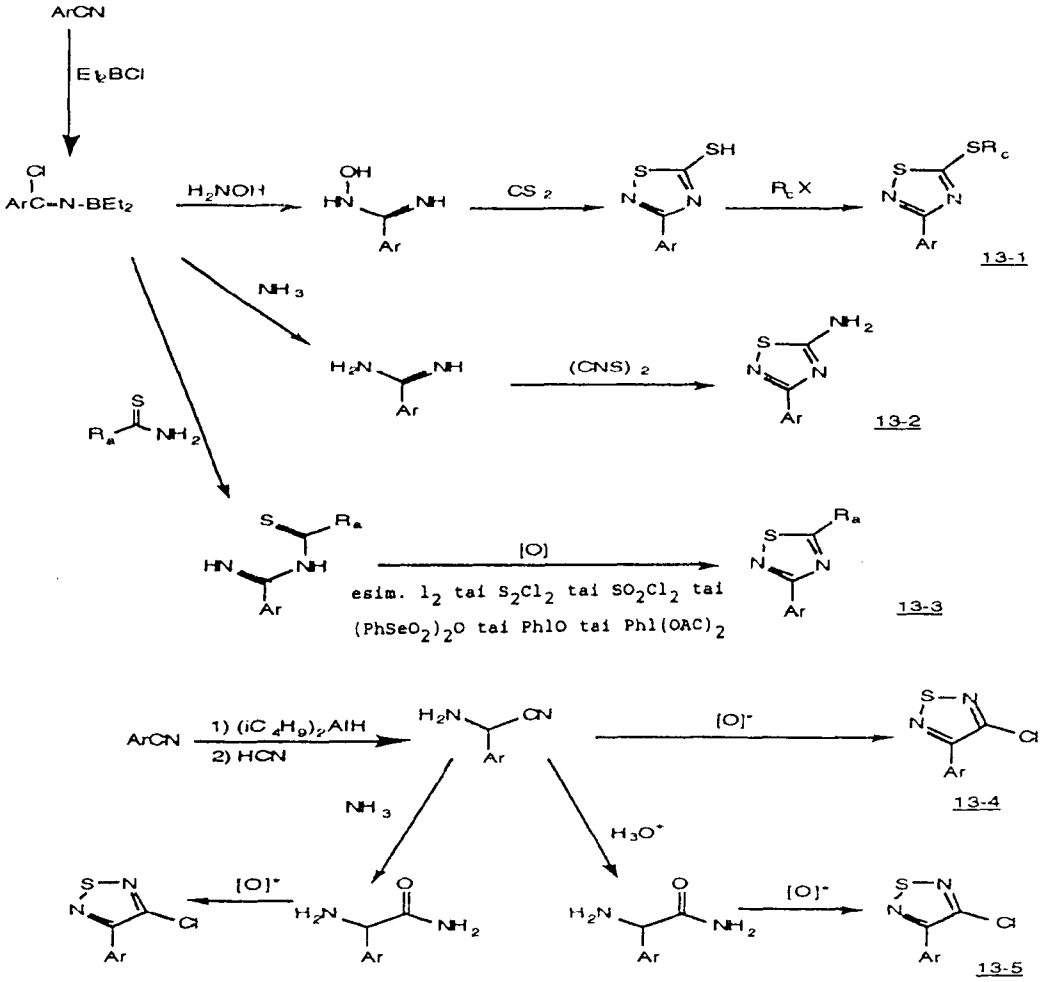


* 1-typpi on edullisesti suojattu tri-isopropyylisilyyllillä.

Kaavio 12

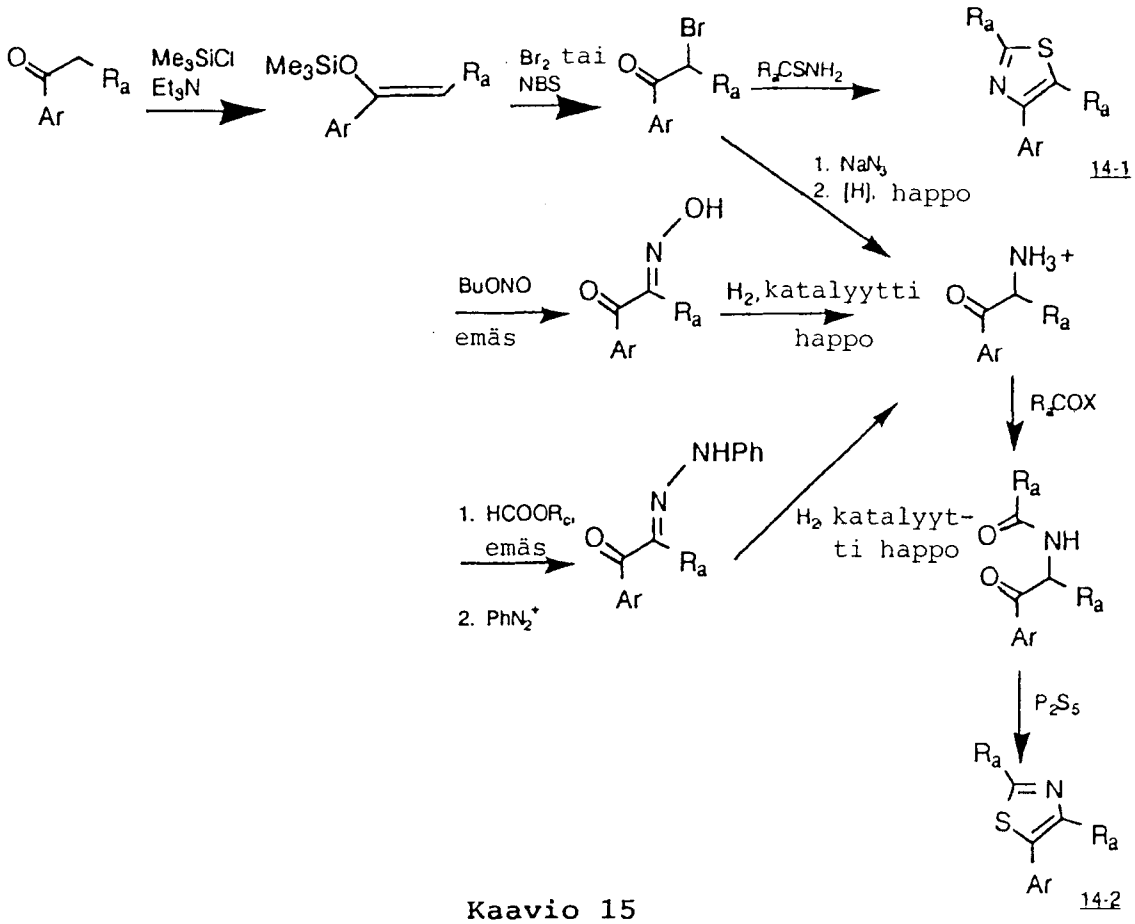

1. CS2
2. RcX
ArMgBr
ArCSSRc
RcOH, emäs
ArCOORc
Lawessonin reagenssi
12-1
H2NNHCOORc
SOCl2
12-2
ArCOOH
Im2CO
P2S5
12-3
NH2NH2
RaCOORc
ArCOOH
H2NNHCSNH2, PPA
12-4

Kaavio 13

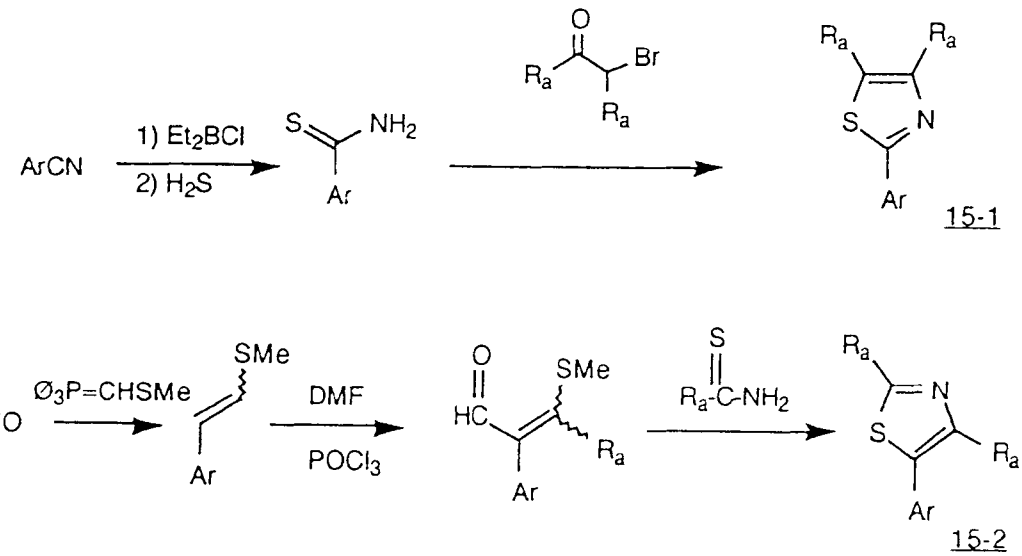


[O]*, esim. $SOCl_2$ tai SCl_2 tai S_2Cl_2tai SO_2Cl_2

Kaavio 14

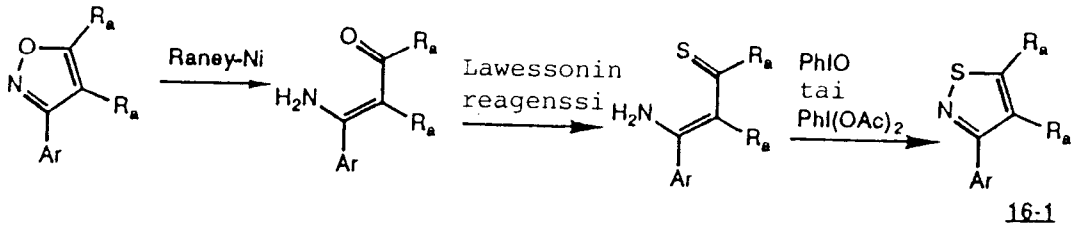


Kaavio 15



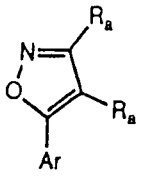
* 1-typpi on edullisesti suojattu tri-isopropyylisilyy-lillä.

Kaavio 16



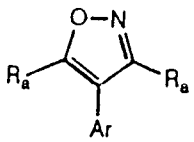
16-1

analoginen kemia yhdisteille

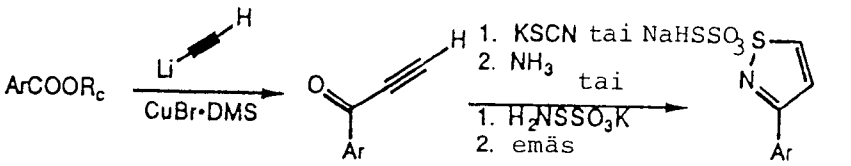


16-2

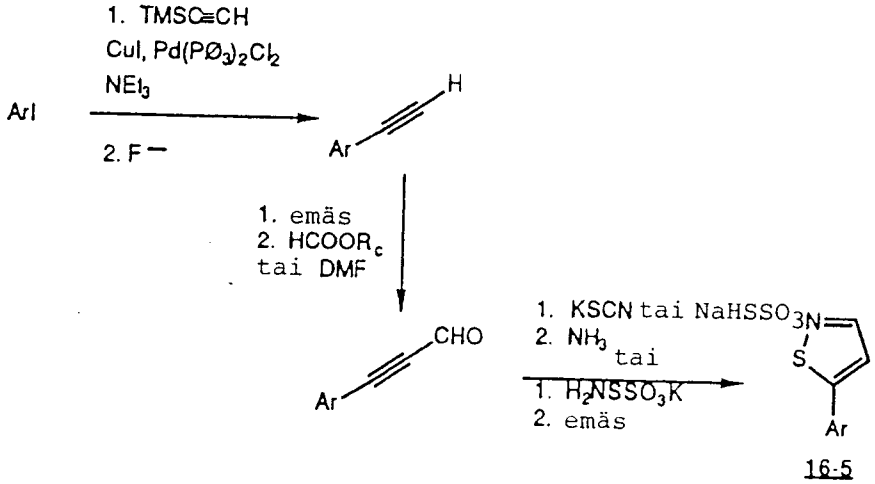
ja



16-3

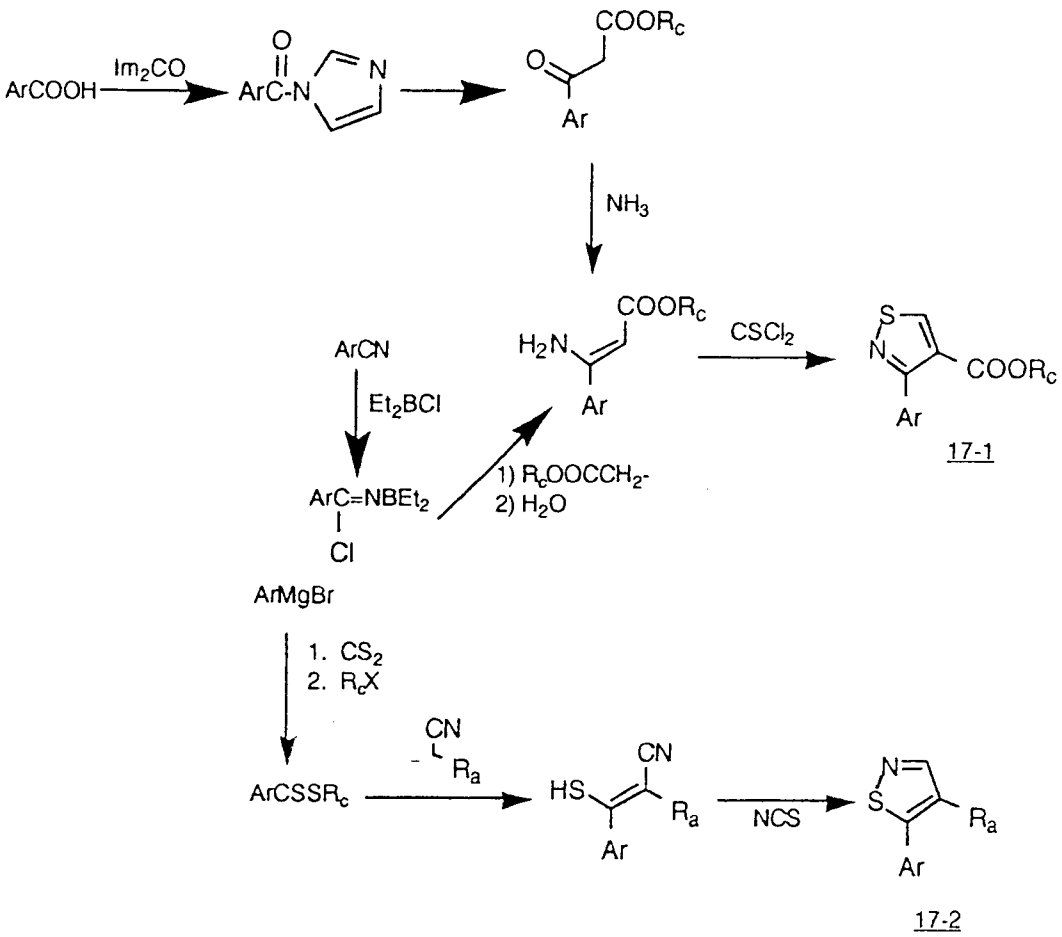


16-4

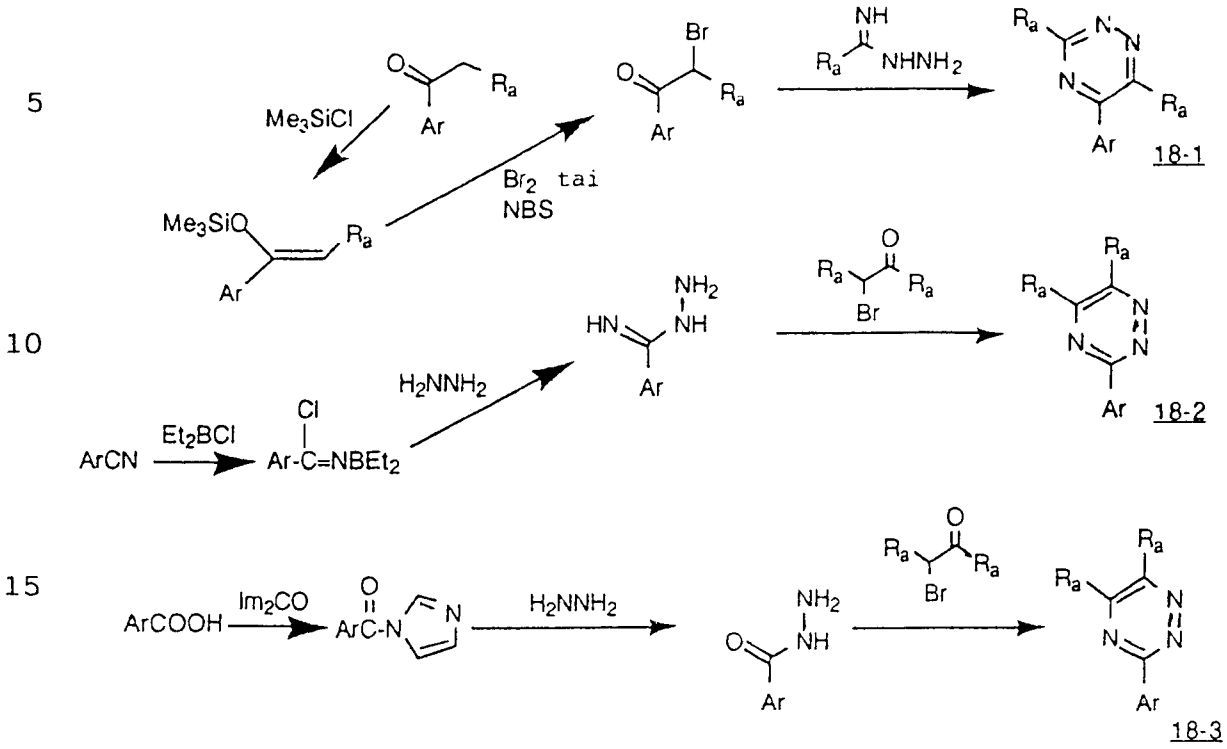


16-5

Kaavio 17

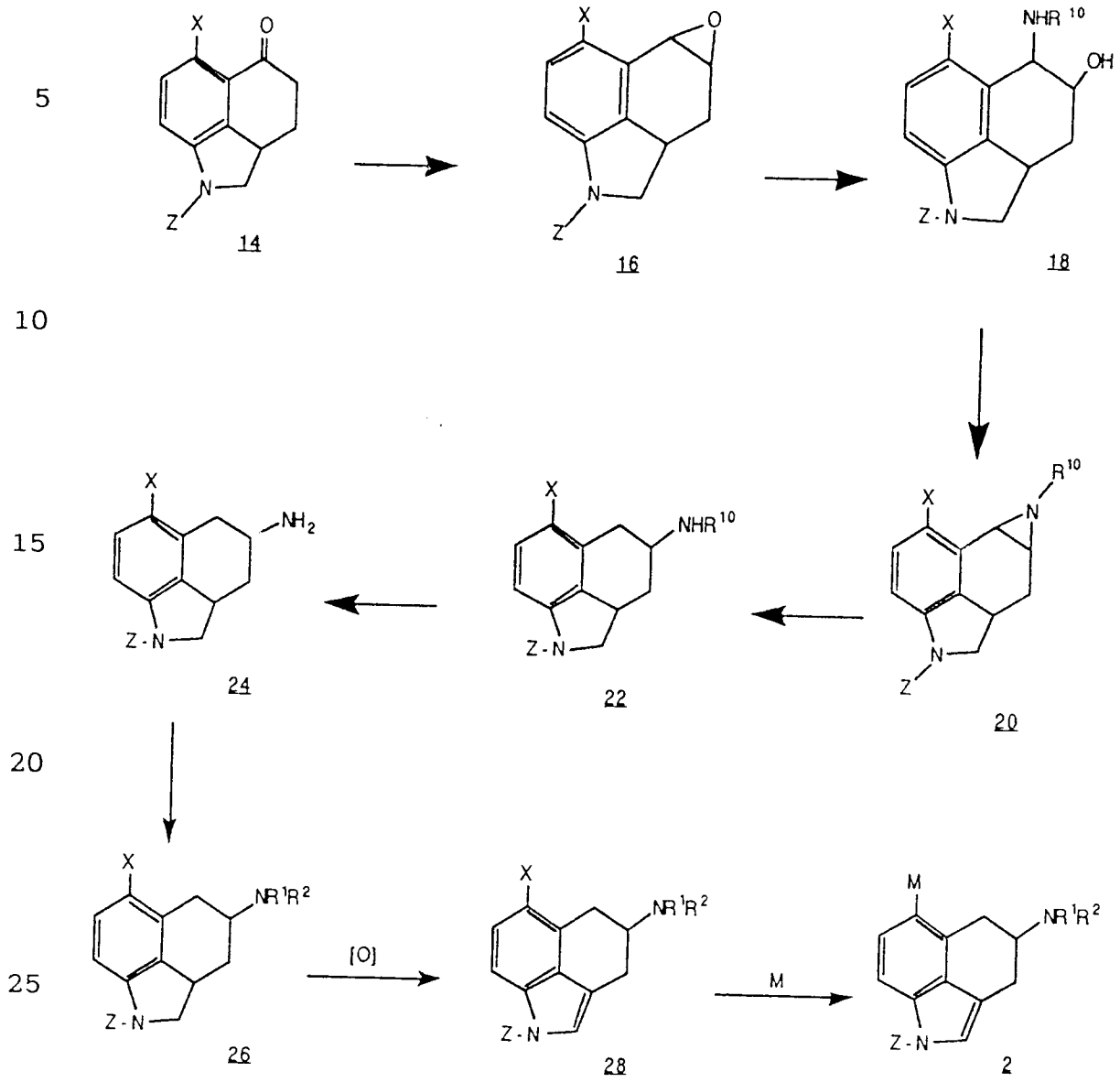

ArCOOH
Im2CO
ArC-N
N
O
COORc
Ar
NH3
ArCN
Et2BCl
ArC=NBEt2
Cl
1) RcOOCCH2-
2) H2O
H2N
CSCl2
S
N
17-1
ArMgBr
1. CS2
2. RcX
ArCSSRc
CN
Ra
HS
NCS

Kaavio 18

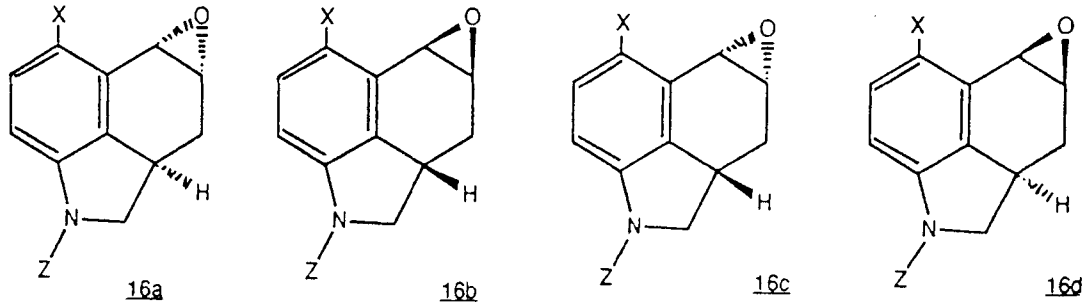


Kaavio 19 valaisee lähtöaineen valmistusta reaktiokaaviota 1 varten.

Kaavio 19



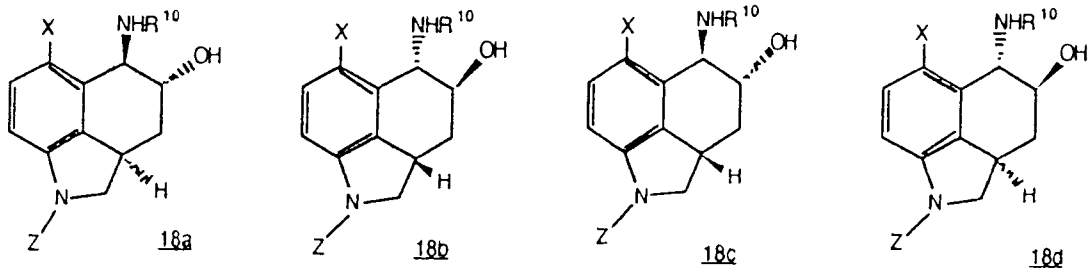
Kaaviossa 19 kaavan 16 mukaiset epoksidit ovat alalla tunnettuja tai ne voidaan valmistaa alalla tunnetuista yhdisteistä käyttäen tavallisia reagensseja ja menetelmiä. Esimerkiksi julkaisuissa Flaugh, et al., J. Med. Chem., 31 (1988) 1746; Nichols et al., Org. Prep. and Proc., Int., 9 (1977) 277; ja Leanna et al., Tet. Lett., 30 nro 30 (1989) 3935, on esitetty rakenteiden 16 omaavien yhdisteiden erilaisten toteutusmuotojen valmistusmenetelmiä. Orgaanisen kemian alan ammattimiehet käsittävät, että rakenteesta 16 on olemassa neljä stereoisomeeria:



16a 16b 16c 16d

Rakenteisiin 16a ja 16b viitataan tässä kollektiivisesti ekso-isomeereina; samalla tavalla rakenteet 16c ja 16d ovat endo-isomeereja. Leanna et al., edellä, esittävät rakenteiden 16 omaavien epoksidien valmistuksen, jotka epoksidit ovat oleellisesti ekso tai oleellisesti endo kuten halutaan. Edullinen lähtöaine on yhdiste, jolla on rakenne 16, jossa Z on bentsoyyli ja X on vety; edullisin lähtöaine on sen oleellisesti eksoisomeerien seos.

Aminoalkoholit, joilla on rakenne 18, valmistetaan saattamalla rakenteen 16 omaava epoksidi reagoimaan kaavan $R^{10}NH_2$ mukaisen amiinin kanssa. Tällaisia amiineja on helposti saatavissa. Epoksidirenkaan avaaminen tapahtuu oleellisesti aluespesifisesti, jolloin aminoryhmä on 5-asemassa ja hydroksyyliryhmä 4-asemassa. Reaktio on myös stereospesifinen siinä mielessä, että rakenteen 18a - d mukaiset stereoisomeerit valmistetaan vastaavasti stereoisomeereista, joilla on rakenne 16a - d,



Rakenteen 18 omaavan aminoalkoholin ja siten kaikkien reaktiokaavion 19 seuraavien välituotteiden ja tuotteiden stereoselektiivinen synteesi voidaan toteuttaa käyttäen kaavan $R^{10}NH_2$ mukaisen amiinin oleellisesti puhdasta enantiomeeria, jossa kaavassa R^{10} sisältää ainakin yhden kiraalisen keskuksen. Saadun aminoalkoholin diastereomeerit voidaan sitten erottaa useilla alalla tunnetuilla tavoilla, esimerkiksi kromatografialla tai kiteyttämällä. Sopivia liuottimia uudelleenkiteytystä varten ovat mm. sellaiset liuottimet kuin dietyylieetteri, n-butanoli ja heksaanin ja etyyliasetaatin seokset. Vaihtoehtoinen menetelmä stereospesifisen synteesin aikaansaamiseksi on kuvattu kaaviossa 19 ja se käsittää kaikkien rakenteen 18 omaavien diastereomeerien muuttamisen vastaaviksi rakenteen 20 omaaviksi diastereomeereiksi, minkä jälkeen mainitut rakenteen 20 omaavan diastereomeerit erotetaan; tästä vaihtoehtoisesta menetelmästä kerrotaan jäljempänä. Jos stereoselektiivinen synteesi ei ole toivottava, niin rakenteen 18 omaavan aminoalkoholin stereoisomeerien erottaminen ei ole tarpeen eikä amiinin $R^{10}NH_2$ tarvitse olla optisesti aktiivinen.

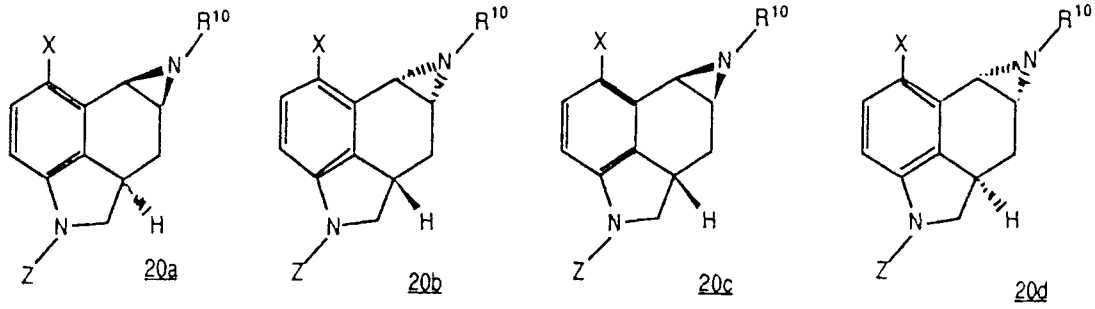
Erityisen tehokas stereoselektiivinen menetelmä erittäin edullisen rakenteen 18 omaavan yhdisteen, 1-bentsoyyli-4-hydroksi-5-(1-fenyylietyyli)amino-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin, valmistamiseksi käsittää rakenteen 16 omaavan vastaavan epoksidin oleellisesti eksoisomeerien seoksen tai rakenteen 16 omaavan vastaavan epoksidin oleellisesti endo-isomeerien seoksen reaktion 1-

feenietyyliamiinin oleellisesti puhtaan enantiomeerin kanssa liuotin-n-butanolissa ja seuraavaksi kahdesta aminoalkoholin isomeerista toisen selektiivisen kiteyttämisen. Reaktion lämpötila voi olla noin 50 - noin 150 °C, edullisesti noin 80 - noin 100 °C.

Kun reaktio on mennyt loppuun esimerkiksi ohutkerroskromatografialla tai nestekromatografialla määritettynä, haluttu aminoalkoholi kiteytetään noin -20 - noin 40 °C:ssa; edullinen lämpötila kiteyttämistä varten on noin 0 - noin 15 °C. Sen vuoksi tällä menetelmällä on se arvokas ominaisuus, että reaktio ja stereoisomeerien erotus tapahtuvat tehokkaasti yhdessä vaiheessa. Epoksidiisomeerien, ekso tai endo, ja 1-fenyylietyyliamiinin, R tai S, enantiomeerin oikealla valinnalla voidaan määrätä, mitkä rakenteen 18 omaavan yhdisteen stereoisomeereista saostuvat reaktioseoksesta.

Alalla tunnetaan useita menetelmiä atsiridiinien, kuten rakenteen 20 omaavien atsiridiinien, muodostamiseksi aminoalkoholeista, kuten kaavan 18 mukaisista aminoalkoholeista. Kaksi esimerkkiä ovat dietyyliatsodikarboksylaatin ja trifenyylifosfiinin käyttö (O. Mitsunobu, Synthesis, tammikuu, 1981, sivu 1) ja bromin ja trifenyylifosfiinin käyttö (J.P. Freemer ja P.J. Mondron, Synthesis, joulukuu, 1974, sivu 894).

Erityisen tehokas vaihtoehto edellisille menetelmille käsittää rakenteen 18 omaavan yhdisteen käsittelemisen tertiaarisella amiinilla inertissä liuottimessa, minkä jälkeen lisätään metaanisulfonyylikloridia. Rakenteen 20, 20a - d, omaavan atsiridiinin seuraavat stereoisomeerit syntyvät vastaavasti rakenteen 18a - d omaavista stereoisomeereista, jolloin konfiguraatio säilyy missä tahansa kiraalisessa keskuksessa substituenteissa Z, R^{10} tai X:



20a 20b 20c 20d

Sopivia tertiaarisiä amiineja ovat amiinit, joilla on kaava $(R^{11})_3N$, jossa R^{11}-ryhmät merkitsevät toisistaan riippumatta C_{1-4}-alkyyliä. Sopivia liuottimia ovat klooratut hiilivedyt kuten metyleenikloridi, kloroformi, hiilitetrakloridi ja dikloorietaani; aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni ja ksyleenit; ja eetterit kuten tetrahydrofuraani, dietyylieetteri ja metyyli-t-butyylieetteri. Reaktio voidaan toteuttaa lämpötilavälillä noin -35 - noin 45 °C. Edullisessa toteutusmuodossa aminoalkoholia käsitellään trietyyliamiinilla metyleenikloridissa noin -20 - noin 0 °C:ssa, sen jälkeen reaktioseos lämmitetään noin 15 - noin 35 °C:seen reaktion loppuun saattamista varten. Haluttaessa tuote, rakenteen 20 omaava atsiridiini, voidaan kiteyttää sopivasta liuottimesta kuten asetonitriilistä tai isopropanolista vesikäsittelyn jälkeen. Siinä tapauksessa, että Z sisältää ainakin yhden kiraalisen keskuksen oleellisesti yhdessä stereokonfiguraatiossa ja että rakenteen 20 omaava atsiridiini valmistetaan stereoisomeerien seoksena, mainitut stereoisomeerit voidaan erottaa sellaisilla menetelmillä kuin kromatografia ja kiteyttäminen, jolloin aikaansaadaan rakenteen 20 omaavan atsiridiinin ja seuraavien tuotteiden stereospesifinen synteesi.

Atsiridiinirengas voidaan avata, jolloin muodostuu rakenteen 22 omaava sekundaarinen amiinivälituote. Yleisesti tunnetaan useita atsiridiinien avaamismenetelmiä. On kuitenkin ratkaisevaa, että atsiridiinin avaamiseen käytetty menetelmä, jossa muodostetaan rakenteen 22 omaava

sekundaarinen amiini, on oleellisesti aluespesifinen; atsiridiini täytyy avata oleellisesti 4-aminoyhdisteen muodostamiseksi ennemmin kuin 5-aminoyhdisteen muodostamiseksi. Yksi tällainen menetelmä on katalyyttinen hydrogenolyysi, jonka ovat esittäneet Y. Sugi ja S. Mitsui, Bull. Chem. Soc. Jap., 43 (1970) s. 1489 - 1496. Sopivat katalyytit ovat tavallisia hydraus- ja hydrogenolyysikatalyyttejä kuten jalometallikatalyyttejä; edullinen katalyytti on palladium. Sopivia liuottimia ovat mm. hiilivedyt kuten heksaanit ja heptaanit; aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni, tolueeni, ksyleenit, etyylibentseeni ja t-butyylibentseeni; alkoholit kuten metanoli, etanoli ja isopropanoli; ja liuottimien seokset kuten etikkahappo, joka on sekoitettu mainittujen alkoholien kanssa. Edullinen liuotin yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on rakenne 22, jossa Z on bentsoyyli, X on vety ja R^{10} on 1-fenyylietyyli, on metanolin ja ortofosforihapon tai etikkahapon seos. Vetylähde voi olla alkuainevetyatmosfääri, jota käytetään noin 1 atmosfäärin tai sitä suuremmassa paineessa, tai vetylähteen voivat muodostaa yhdisteet, jotka sopivat toimimaan vedyn luovuttajina katalyyttisessä siirtohydrogenolyysireaktiossa, kuten muurahaishappo, hydratsiini tai syklohekseeni. Edullinen vetylähde on vetykaasuatmosfääri, jota käytetään noin 1 - noin 10 atmosfäärin paineessa. Reaktion lämpötila voi olla noin -20 - noin 80 °C; edullinen lämpötila atsiridiinin hydrogenolyysiä varten, jossa atsiridiinissa Z on bentsoyyli, X on vety ja R^{10} on 1-fenyylietyyli, on noin -20 - noin 0 °C.

Rakenteen 20 omaavien yhdisteiden muuttaminen rakenteen 22 omaaviksi yhdisteiksi tapahtuu häiritsemättä rakenteen 22 2a- tai 4-asemien kiraalisten keskusten tai missä tahansa substituenteista mahdollisesti läsnä olevien kiraalisten keskusten stereokemiallista konfiguraatiota.

Haluttaessa rakenteen 22 omaava yhdiste voidaan eristää tavallisilla menetelmillä kuten kiteyttämällä.

Rakenteen 22 omaava sekundaarinen amiini voidaan muuttaa rakenteen 24 omaavaksi primaariseksi amiiniksi useilla orgaanisen kemian alalla tunnetuilla menetelmillä, tai vaihtoehtoisesti sekundaarinen amiini itsessään voidaan eristää.

Edullinen menetelmä on kuitenkin muuttaa rakenteen 22 omaava sekundaarinen amiini rakenteen 24 omaavaksi primaariseksi amiiniksi eristämättä sekundaarista amiinia, mutta mieluummin yksinkertaisesti jatkamalla keskeytyksettä hydrogenolyysireaktiota, jolla saatiin rakenteen 22 omaava yhdiste. Sen vuoksi edullinen liuotin ja katalyytti ovat samat kuin rakenteen 22 omaavan sekundaarisen amiinin valmistusta varten. Voi olla toivottavaa suorittaa rakenteen 22 omaavan sekundaarisen amiinin hydrogenolyysi eri lämpötilassa tai eri paineessa tai eri lämpötilassa ja paineessa kuin rakenteen 20 omaavan atsiridiinin hydrogenolyysi. Rakenteen 22 omaavan edullisen yhdisteen hydrogenolyysille, jossa rakenteessa Z on bentsoyyli, X on vety ja R^{10} on 1-fenyylietyyli, edullinen lämpötila ja paine ovat noin 50 - noin 60 °C ja noin 1 - noin 20 atmosfääriä. Näissä olosuhteissa rakenteen 22 omaavien yhdisteiden hydrogenolyysi rakenteen 24 omaaviksi yhdisteiksi tapahtuu häiritsemättä 4-aseman kiraalisen keskuksen stereokemiallista konfiguraatiota.

Rakenteen 24 omaavan yhdisteen eristäminen voidaan suorittaa tavallisilla menetelmillä kuten kiteyttämällä. Haluttaessa rakenteen 24 omaavaa yhdistettä voidaan edelleen puhdistaa esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä.

Tietenkin kuten alan ammattimiehet ymmärtävät, kaavion 10 muunnelmat ovat toivottavia tai välttämättömiä tiettyjä keksinnön toteutusmuotoja varten. Voi esimerkiksi olla epätoivottavaa suorittaa yhdisteelle, jossa X on halogeeni, kaavion 19 katalyyttiset hydrogenolyysivaiheet, koska halogeenin ei-toivottu korvautuminen voi kilpailla hiilityppisidosten toivotun hydrogenolyysin kanssa. Yksi

vaihtoehtoinen toimintasuunnitelma on lykätä halogenointia hydrogenolyysin jälkeen. Toinen vaihtoehtoinen toimintasuunnitelma on käyttää miedompia pelkistyskeinoja, jotka jättäisivät halogeenin paikalleen. Kolmas vaihtoehto, joka on käyttökelpoinen siinä tapauksessa, että halogeeni toimii poistuvana ryhmänä, on suorittaa haluttu halogeenin korvaaminen ennen hydrogenolyysivaihetta.

Kaavan 1 mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa rakenteen 24 omaavasta yhdisteestä, esiintyypä se stereoisomeerien seoksena tai oleellisesti puhtaana enantiomeerina, käyttäen tavallisia reagensseja ja alalla hyvin tunnettuja menetelmiä. Edullinen välituote tämän keksinnön mukaisille yhdisteille on 6-bromijohdannainen. Edullisesti Z on aminon suojaryhmä kuten bentsoyyli. Edullinen menetelmä bromisubstituentin viemiseksi 6-asemaan on reaktio bromin kanssa jääetikassa, joka on puskuroitu natriumasetaatilla. Aminon suojaryhmät voidaan lisätä haluttaessa 4-aminosubstituenttiin käyttäen sellaisia menetelmiä kuin Greene, edellä, ja Barton, edellä, ovat esittäneet. Alkyyliryhmät voidaan lisätä haluttaessa 4-aminosubstituenttiin käyttäen tavallisia menetelmiä kuten sopivan halogenidin ammonolyysiä, kuten on esitetty julkaisussa Morrison ja Boyd, kappale 22, Organic Chemistry, Third Edition, Allyn and Bacon, Boston, 1973, jolloin saadaan yhdiste, jolla on rakenne 26, jossa R^1 ja R^2 ovat edellä määritellyt. Haluttaessa bentsoyyliryhmä voidaan poistaa 1-asemasta käyttäen tunnettuja menetelmiä ja mahdollisesti korvata muilla aminon suojaryhmillä. Edullisesti bentsoyyliryhmä, joka kuvataan symbolilla Z, korvataan trifenyylimetyyliryhmällä rakenteessa 28 ennen metallointivaihetta, jolloin muodostuu rakenne 2. Aminon suojaryhmät ja alkyyliryhmät voidaan lisätä joko ennen bromausta tai sen jälkeen kuten halutaan.

4-amino-6-bromitetrahydrobents[cd]indolilähtöaineet, joita käytetään keksinnön mukaisten yhdisteiden val-

mistukseen, voidaan helposti valmistaa muilla menetelmillä kuten menetelmillä, jotka on kuvattu reaktiokaaviossa 2, joka on esitetty US-patentissa 4 576 959, Flaugh, joka sisällytetään tähän viittauksella kokonaisuudessaan.

Rakenteen 26 omaava yhdiste voidaan hapettaa tetrahydrobents[cd]indoliksi 28 käyttäen hapettimia kuten mangaanidioksidia. Yhdiste 28, jossa X on halogeeni, voidaan metalloida kuten edellä on esitetty, jolloin saadaan rakenteen 2 omaava yhdiste.

Kaavion 19 menetelmä, jossa käytetään 4,5-epoksidia, tarjoaa sopivan tavan valmistaa tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden optisesti aktiivisia isomeereja. Tällaiset isomeerit voidaan myös eristää erottamalla raseemiset seokset. Tämä erottaminen voidaan toteuttaa erotusaineen läsnä ollessa, kromatografialla tai toistuvalla kiteytyksellä. Erityisen käyttökelpoisia erotusaineita ovat d- ja l-viinihapot, d- ja l-ditoluoyyliviinihapot ja niiden kaltaiset.

Valmistusmenetelmillä, jotka on kuvattu kaavioissa 2 - 18, aikaansaadaan yhdisteitä, joissa heteroaromaattinen rengas voi olla substituoitu tai substituoimaton. Jäljempänä olevissa yleisissä reaktioissa esitetään metodologia substituenttien liittämiseksi heteroaromaattiseen renkaaseen, niiden keskenään muuttamiseksi siinä ja niiden poistamiseksi siitä. Lisämenetelmiä näiden muutosten suorittamista varten on mainittu julkaisussa Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., New York, (1989), joka sisällytetään tähän viittauksella.

"HET" viittaa heteroaromaattiseen osaan, joka on kiinnittynyt tetrahydrobents[cd]indolin C-6-asemaan.

1. Halogeenisubstituentit (X):

HET-OH → HET-X	POX_3, PX_3, SOX_2, $PPh_3 \cdot X_2$, tai $P(OR)_3 \cdot X_2$
$HET-NH_2$ → HET-X	1. HONO; 2. CuX, tai KI, tai HBF_4, Δ

2. O(C_{1-3}-alkyyli), so., [OR]

HET-X → HET-OR	RO-, CuI, (DMF, tai DMAc, tai NMP), Δ
HET-OH → HET-OR	Emäs, RX; tai CH_2N_2

3. Hydroksisubstituentti:

$HET-NH_2$ → HET-OH	1. HONO; 2. H_3O^+, Δ
HET-OMe → HET-OH	48 % HBr, Δ; tai BBr_3

4. Syaanisubstituentti:

$HET-NH_2$ → HET-CN	1. HONO; 2. CuCN
HET-X → HET-CN	CuCN, (DMF, tai DMAc, tai NMP), Δ; tai CN^-, Δ

5. S(C_{1-3}-alkyyli); so., [SR]

$HET-NH_2$ → HET-SR	1. HONO; 2. RHS, emäs
HET-X → HET-SR	RS^-, CuI (DMF, tai DMAc, tai NMP), Δ

6. Aminosubstituentti:

$HET-NO_2$ → $HET-NH_2$	H_2, katalyytti (so., Pt tai Pd)

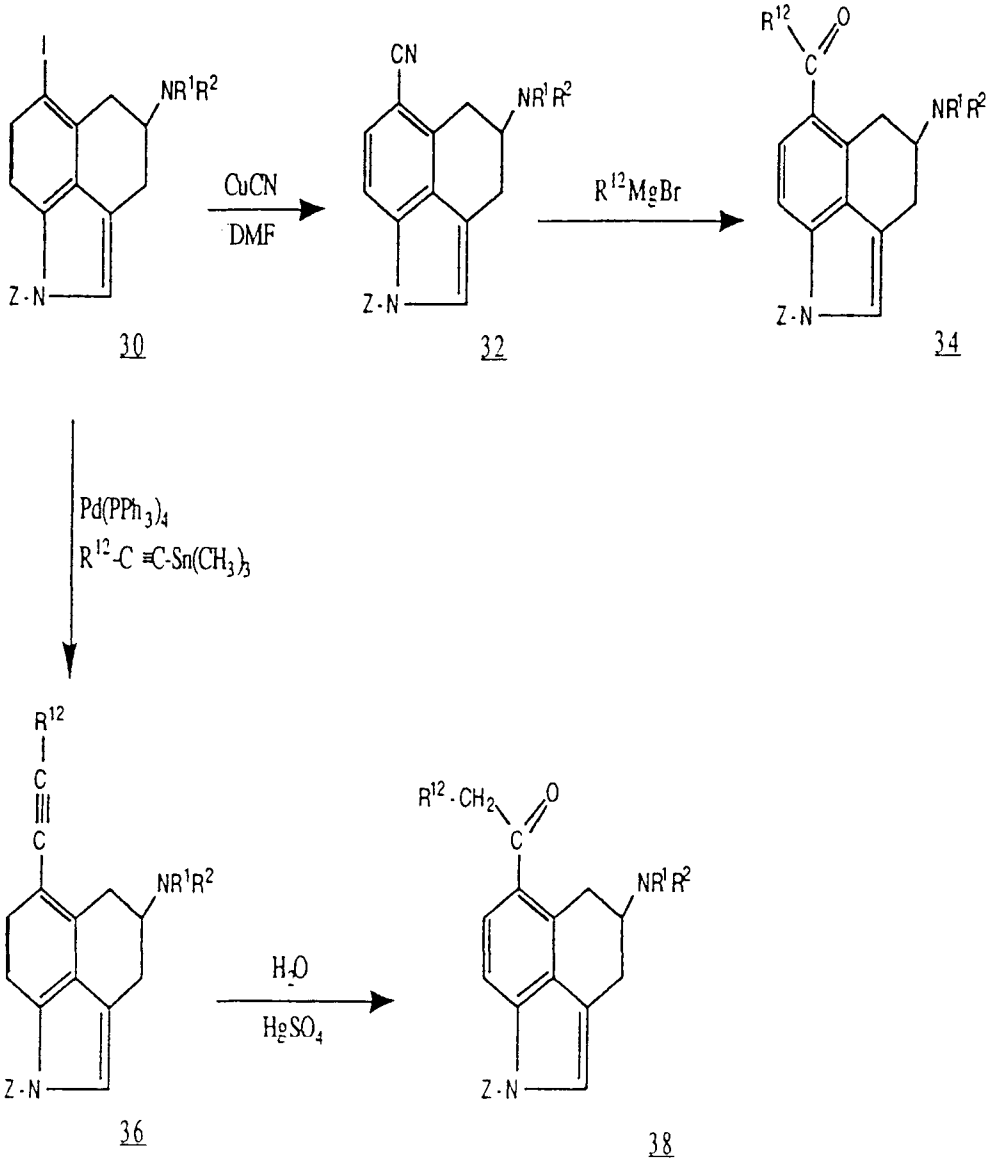
7. Vetysubstituentti:

HET-X → HET-H	H_2, katalyytti; tai R_3SnH, 2,2'-atsobis-(2-metyyli)propionitriili), Δ
HET-OH → HET-H	1. 5-kloori-1-fenyylitetratsoli 2. H_2, katalyytti
$HET-NH_2$ → HET-H	1. HONO, 2. H_3PO_2
$HET-CH_2Ph$ → HET-H	H_2, katalyytti (so. Pd) (Tätä käytetään, jos bentsyyliryhmä on kiinnittynyt typpeen heterosyklisessä renkaassa.)
HET-SR → HET-H	Raney-Ni

6-asyylisubstituoidut tetrahydrobents[cd]indolit ovat edullisia välituotteita tiettyjen tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa, erityisesti 6-isok-

satsoli-indolien ja 6-pyratsoli-indolien valmistuksessa. 6-asyylisubstituoidut indolit voidaan valmistaa useilla tavoilla käyttäen 6-jodisubstituoitua indolia, jolla on rakenne 30, kuten kaaviossa 20 on kuvattu, jossa rakenteessa R^1, R^2 ja Z ovat edellä määritellyt.

Kaavio 20



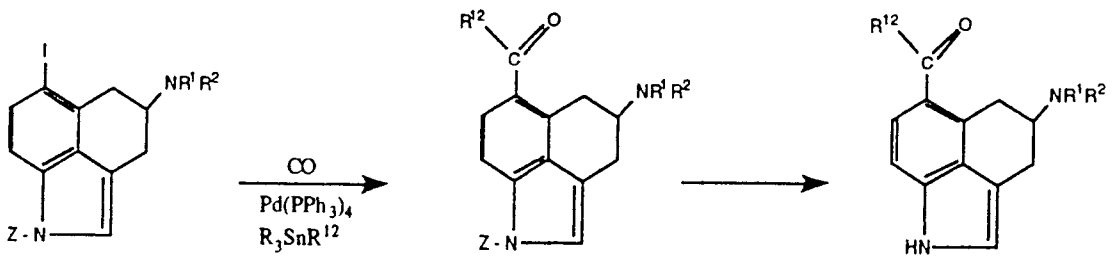
30 32 34 36 38

Edullisessa valmistusmenetelmässä, joka on kuvattu kaaviossa 20, nitriili 32 saatetaan kosketukseen metalliorgaanisen reagenssin kuten Grignard-reagenssin kanssa tavanomaisissa olosuhteissa, jolloin saadaan 6-asyylijohdannainen 34. Tätä reaktiota varten Z on edullisesti triisopropyylisilyyli. Vaihtoehtoisesti voidaan valmistaa rakenteen 36 omaava 6-alkyynivälituote ja sen jälkeen hydrolysoida, jolloin saadaan asyylijohdannainen 38. Tällä menetelmällä saadaan metyleeniryhmä karbonyyliryhmän viereen. Tässä menetelmässä Z voi olla aminon suojaryhmä kuten bentsoyyli, vaikka suojaamaton 1-typpi on edullinen, so. Z on vety. Rakenteen 30 omaavat yhdisteet voidaan saattaa kosketukseen palladiumkatalyytin $Pd(PPh_3)_4$ [jossa Ph on fenyyli] kanssa ja tina-alkyyniyhdisteen R^{12}-C$\int$C-Sn$(CH_3)_3$ kanssa, jossa R^{12} on C_{1-7}-alkyyli, substituoitu C_{1-7}-alkyyli, aryyli-(C_{1-3}-alkyyli), substituoitu aryyli-(C_{1-3}-alkyyli) tai C_{3-7}-sykloalkyyli. Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa kuten tolueenissa korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi noin 100 °C:ssa. Tavallisesti käytetään tina-alkyyniylimäärää yhdessä noin 0,25 ekvivalentin kanssa palladiumyhdistettä yhdisteen 30 perusteella. Sen jälkeen 6-alkyyni 36 saatetaan kosketukseen $HgSO_4$:n kanssa vedessä, jolloin saadaan ketoni 38. Haluttaessa reaktiokaaviossa voidaan käyttää vastaavaa 1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia samalla tavalla kuin reaktiokaaviossa 20, minkä jälkeen toteutetaan hapetusvaihe, jolloin aikaansaadaan rakenne 38. Tässä tapauksessa edullinen suojaryhmä 1-typelle, so. Z, on bentsoyyli tai trityyli.

Toisessa valmistusmenetelmässä, joka on kuvattu kaaviossa 21, voidaan käyttää 6-jodijohdannaista 30 tiettyjen 6-asyyliyhdisteiden valmistamiseksi suoraan. Tämä toteutetaan saattamalla 6-jodiyhdiste kosketukseen trialkyylitina-alkyylikompleksin ja hiilimonoksidin kanssa

niin, että läsnä on palladiumkatalyytti $Pd(PPh_3)_4$ [jossa Ph on fenyyli] kuten kirjallisuudessa on kuvattu aryylihalogenideille. [A. Schoenberg ja R.F. Heck, J. Org. Chem., 39 (1974) s. 3327; ja A. Schoenberg, I. Bartoletti ja R.F. Heck, J. Org. Chem., 39 (1974) s. 3318]. Vaikka tässä menetelmässä voidaan käyttää suojaryhmää Z kuten dietyylikarbamoyyliä, menetelmä voidaan toteuttaa myös, kun Z on vety, tai suojaryhmä voidaan poistaa, jolloin saadaan rakenteen 40 omaavia yhdisteitä, joissa R^1, R^2 ja R^{12} ovat edellä määritellyt. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää vastaavaa indoliinia kaavion 21 reaktiosarjassa, minkä jälkeen toteutetaan hapetusvaihe, jolloin aikaansaadaan rakenne 40.

Kaavio 21



30 34 40

Kuten alan ammattimiehet ymmärtävät, minkä tahansa tässä esitettyjen reaktiokaavioiden, reagenssien ja menetelmien muunnelmat voivat olla toivottavia tai välttämättömiä tiettyjä keksinnön toteutusmuotoja varten. Tällaiset muunnelmat sisältyvät tämän keksinnön piiriin.

Seuraavat esimerkit valaisevat edelleen tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta. Esimerkit on annettu ainoastaan valaisemistarkoituksessa eikä niitä tule pitää tämän keksinnön piiriä rajoittavina millään tavalla.

Näissä esimerkeissä käytetyillä termeillä ja lyhennyksillä on tavalliset merkityksensä ellei toisin ole

ilmoitettu, esimerkiksi "°C" viittaa Celsius-asteisiin; "N" viittaa normaalisuuteen; "mmol" viittaa millimooleihin; "g" viittaa grammoihin; "ml" tarkoittaa millilitroja; "M" viittaa molaarisuuteen; "min" viittaa minuutteihin; "h" viittaa tunteihin; "NMR" viittaa ydinmagneettiseen resonanssiin; "IR" viittaa infrapunaspektroskopiaan; "UV" viittaa ultraviolettispektroskopiaan; ja "MS" viittaa massaspektroskopiaan.

Esimerkki 1

A. (±)-1-bentsoyyli-6-syaani-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Liuokseen, jonka muodosti (±)-1-bentsoyyli-6-bromi-4-(di-n-propyyliamino)heksahydrobents[cd]indoli (5,5 g, 12,5 mmol) DMF:ssa (100 ml) N_2-atmosfäärissä, lisättiin 3,4 g (37,5 mmol) CuCN:a ja 7,1 g (37,5 mmol) CuI:a. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 140 °C:ssa 6 h. Reaktioseos kaadettiin jäähän, laimennettiin vedellä, lisättiin CH_2Cl_2:a ja sekoitettiin 30 minuuttia. Seos suodatettiin Celite-kerroksen läpi ja suodosta uutettiin kaksi kertaa CH_2Cl_2:lla. Orgaaninen liuos pestiin kaksi kertaa kylläisellä NaCl-liuoksella. CH_2Cl_2-liuos kuivattiin $MgSO_4$:lla ja sitten haihdutettiin, jolloin saatiin 4 g kiinteää ainetta. Tämä raakatuote kromatografoitiin silikageelillä käyttäen eluenttina 1:19-suhteista MeOH:n ja CH_2Cl_2:n seosta, jolloin saatiin 3 g (62 %) tuotetta.
Sp. = 122 - 124 °C.

B. (-)(2aR,4S)-1-bentsoyyli-6-syaani-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Liuokseen, jonka muodosti (-)-6-bromiyhdiste (30,0 g; 0,068 mol) 500 ml:ssa DMF:a, lisättiin CuCN:a (18,3 g; 0,2 mol) ja CuI:a (38,0 g; 0,2 mol). Sen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 140 °C:ssa 6 h. Reaktioseos kaadettiin 4 l:aan vettä. Sakka otettiin talteen ja pestiin useita kertoja vedellä. Sakka suspendoitiin laimeaan

NH_4OH:iin ja lietettiin etyyliasetaatilla. Koko seos suodatettiin celite-kerroksen läpi. Etyyliasetaattiliuos erotettiin ja pestiin suolaliuoksella. Etyyliasetaattiliuos kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 21,3 g (-)-6-nitriiliä.

C. Esimerkin 1B (+)(2aS,4R)-6-syaani-vastineen valmistus

Samalla tavalla kuin edellä esimerkissä 1B (+)-6-bromiyhdiste (17,1 g, 0,039 mol) saatettiin kosketukseen CuCN:n (10,75 g; 0,12 mol) ja CuI:n (22,8 g; 0,12 mol) kanssa 300 ml:ssa DMF:a, jolloin saatiin 11,6 g (+)-6-syaaniyhdistettä.

Esimerkki 2

(±)-6-syaani-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Liuokseen, jonka muodosti 4,8 g (0,0124 mol) (±)-1-bentsoyyli-6-syaani-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia 200 ml:ssa THF:a ja jota sekoitettiin ja joka oli jäähdytetty -78 °C:seen N_2-atmosfäärissä, lisättiin 16 ml (0,025 mol) 1,6 M n-butyylilitiumin liuosta heksaanissa. Reaktioseosta sekoitettiin -78 °C:ssa 30 minuuttia ja sen jälkeen annettiin lämmetä -20 °C:seen. Reaktioseokseen lisättiin 100 ml 1 N HCl:a. Seosta uutettiin kerran etyylieetterillä. Hapan liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä kylmää 5 N NaOH:a. Emäksistä seosta uutettiin kaksi kertaa CH_2Cl_2:lla. Yhdistetty orgaaninen liuos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella. CH_2Cl_2-liuos kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4 g öljyä. Tämä öljy kromatografoitiin silikageelillä käyttäen etyyliasetaattia eluenttina, jolloin saatiin 3 g (85 %) tuotetta öljynä, joka muuttui kiinteäksi, kun sen annettiin seistä.

Esimerkki 3

(+)(2aS,4R)-1-trityyli-6-syaani-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolinvalmistus

Liuokseen, jonka muodostivat (+)(2aS,4R)-6-syaani-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]-indoli (12,8 g, 0,045 mol) ja trietyyliamiini (4,5 g, 0,045 mol) 400 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin trifenyylimetyylikloridin (trityylikloridin) (12,6 g, 0,045 mol) liuosta 100 ml:ssa metyleenikloridia tipoittain huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin 16 h huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta uutettiin vedellä ja kylmällä 1 N HCl:lla. Orgaaninen liuos pestiin kylläisellä $NaHCO_3$-liuoksella ja kylläisellä suolaliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin jäännös. Jäännös lietettiin lämpimiin heksaaneihin, jäähdytettiin ja suodatettiin liukenemattomien aineiden poistamiseksi. Suodos väkevöitiin öljyksi. Öljy kromatografoitiin (silikageeli, 20 % etyyliasetaattia heksaaneissa), jolloin saatiin 20,6 g (+)-trityylinitriiliä.

Esimerkki 4

(+)(2aS,4R)-6-asetyyli-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Liuosta, jonka muodosti 2,4 g (4,6 mmol) (+)-1-trityyli-6-syaani-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia 100 ml:ssa THF:a, käsiteltiin 25 ml:lla 2,0 M metyylimagnesiumbromidia dietyylieetterissä. Reaktioseosta refluksoitiin 16 h. Reaktioseos jäähdytettiin ja ylimääräinen Grignard-reagenssi hajotettiin lisäämällä kylläistä NH_4Cl-liuosta. Reaktioseosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen liuos haihdutettiin öljyksi. Öljy liuotettiin 25 ml:aan 5 N HCl:a ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Hapan liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä ylimäärä väkevää NH_4OH-liuosta. Emäksistä seosta uutettiin kaksi kertaa etyyli-

asetaatilla. Yhdistetty orgaaninen liuos pestiin kerran kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin $MgSO_4$:lla. Etyyliasetaattiliuos haihdutettiin, jolloin saatiin 1,4 g öljyä. Tämä öljy kromatografoitiin silikageelillä käyttäen etyyliasetaattia eluenttina, jolloin saatiin 1,2 g (87 %) tuotetta. Uudelleenkiteytettiin heksaaneista, jolloin saatiin 840 mg (+)-ketonituotetta.

Sp. = 121 - 122 °C

Esimerkki 5

(±)-6-asetyyli-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Liuosta, jonka muodosti 0,5 g (1,8 mmol) (±)-6-syaani-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia 75 ml:ssa bentseeniä, käsiteltiin 5 ml:lla 2,0 M metyylimagnesiumbromidia dietyylieetterissä. Reaktioseosta refluksoitiin 2 vuorokautta. Reaktioseos jäähdytettiin ja ylimääräinen Grignard-reagenssi hajotettiin lisäämällä kylläistä NH_4Cl-liuosta. Bentseenikerros erotettiin ja pestiin kerran kylläisellä NaCl-liuoksella. Orgaaninen liuos haihdutettiin öljyksi. Öljy liuotettiin 25 ml:aan 5 N HCl:a ja liuosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min. Hapan liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä ylimäärä väkevää NH_4OH-liuosta. Emäksistä seosta uutettiin kaksi kertaa CH_2Cl_2:lla. Yhdistetty orgaaninen liuos pestiin kerran kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin $MgSO_4$:lla. CH_2Cl_2-liuos haihdutettiin, jolloin saatiin 0,5 g öljyä. Tämä öljy kromatografoitiin silikageelillä käyttäen etyyliasetaattia eluenttina, jolloin saatiin 0,4 g (75 %) tuotetta öljynä, joka muuttui kiinteäksi, kun sen annettiin seistä.

Sp. = 76 - 77 °C

Esimerkki 6

(+)(2aS,4R)-6-(3-pyratsyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli·2HCl:n valmistus

Liuosta, jonka muodostivat (+)-1-trifenyylimetyyli-6-asetyyli-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli (1,67 g, 3 mmol) ja 3 ml tris(dimetyyliamino)metaania 50 ml:ssa tolueenia, refluksoitiin 5 h. Reaktioseos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin 100 ml:aan CH_3OH:ta. CH_3OH-liuokseen lisättiin 2 ml 85-%:ista hydratsiinia ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseokseen lisättiin 50 ml 1 N HCl:a ja sekoitettiin vielä 1 h. Liuos väkevöitiin tyhjössä CH_3OH:n poistamiseksi ja hapanta liuosta uutettiin etyyliasetaatilla. Hapan liuos erotettiin ja tehtiin emäksiseksi lisäämällä ylimäärä väkevää NH_4OH:ta. Emäksistä seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 900 mg öljyä. Raakatuote kromatografoitiin silikageelin läpi (flash-pylväs, etyyliasetaatti), jolloin saatiin 700 mg pyratsoliyhdistettä. Öljy liuotettiin 50 ml:aan CH_3OH:ta ja liuokseen lisättiin 2 ekvivalenttia 0,1 N HCl:a. Liuos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös kiteytettiin etanolista/etyylieetteristä.

Saanto 400 mg

Sp. = 260 haj.

MS m/e 324 (FD)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{28}N_4 \cdot 2HCl$

Teoria: C 60,45; H 7,61; N 14,1

Todettu: C 60,21; H 7,60; N 14,26.

Esimerkki 7

(±)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli·2HCl:n valmistus

Liuokseen, jonka muodostivat (±)-6-asetyyli-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli

(2,3 g, 7,7 mmol) ja trietyyliamiini (1,1 ml, 8 mmol) 90 ml:ssa CH_2Cl_2:a ja jossa käytettiin N_2:ä suojakaasuna, lisättiin tipoittain 2,2,2-trikloorietyylikloorifor-maattiliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 h. CH_2Cl_2-liuosta uutettiin vedellä ja 1 N HCl:lla. Orgaaninen liuos pestiin kylläisellä $NaHCO_3$-liuoksella ja suolaliuoksella. CH_2Cl_2-liuos kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 3,3 g 1-karbamyyli-indoliinia.

Liuosta, jonka muodostivat tämä 1-karbamyyli-indoliini (3,3 g, 7,7 mmol) ja tris(dimetyyliamino)metaani (5 ml) 70 ml:ssa tolueenia, sekoitettiin refluksoiden 16 h. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan etikkahappoa ja lisättiin hydroksyyliamiinivetykloridia (2,5 g, 36 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 h ja sen jälkeen haihdutettiin tyhjössä kuiviin. Jäännös suspendoitiin veteen ja seokseen lisättiin ylimäärä väkevää NH_4OH:ta. Emäksistä seosta uutettiin CH_2Cl_2:lla. Orgaaninen liuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 3,1 g öljyä. Raakatuote kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, 20 % heksaaneja etyyliasetaatissa), jolloin saatiin 2,0 g (±)-1-karbamyyli-6-isoksatsolyyli-indoliinia.

Tämä isoksatsolikarbamaatti liuotettiin 20 ml:aan etikkahappoa ja lisättiin kerralla 1 g sinkkipölyä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 h. Reaktioseos suodatettiin celite-kerroksen läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös suspendoitiin kylläiseen $NaHCO_3$-liuokseen ja uutettiin CH_2Cl_2:lla. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin öljyksi. Raakatuote kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, etyyliasetaatti), jolloin saatiin 500 mg isoksatsoli-indoliinia. Tuote liuotettiin 50 ml:aan CH_3OH:ta ja lisättiin 2 ekvivalenttia 0,1 N HCl:a. Liuos

haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin etanolista/etyylieetteristä, jolloin saatiin 85 mg isoksatsoli-substituoitua tuotetta divetykloridina.

Sp. = 226 °C

MS (m/e 325 (FD)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{27}N_3O \cdot 2HCl$:

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

Todettu: C 58,83; H 7,18; N 10,01.

Esimerkki 8

(+)(2aS,4R)-6-(3-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli·2HCl:n valmistus

Liuosta, jonka muodostivat (+)-1-trifenyylimetyyli-6-asetyyli-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli (3,33 g, 6 mmol), 5 g hydroksyyliamiinivetykloridia, 20 ml pyridiiniä ja 30 ml etanolia, refluksoitiin 16 h. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjössä ja jäännös liuotettiin 5 N HCl:iin. Hapanta seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Hapan liuos tehtiin emäksiseksi ylimäärällä NH_4OH-liuosta ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 1,5 g raakatuotetta, joka kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, etyyliasetaatti), jolloin saatiin 1,2 g oksiimia.

Sp. = 129 - 130 °C.

Liuokseen, jonka muodosti tämä oksiimi (1,2 g, 3,8 mmol) 100 ml:ssa THF:a, joka oli jäähdytetty -5 °C:seen ja joka oli N_2-atmosfäärissä, lisättiin 7,5 ml n-butyylilitiumia (1,6 M heksaaneissa) tipoittain ja sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin jatkuvasti jäähdyttäen 1 h:n ajan. Reaktioseokseen lisättiin 2 ml (26 mmol) DMF:a kerralla ja sen jälkeen sekoitettiin 1 h huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin 50 ml:aan 1 N H_2SO_4:a ja hapanta liuosta lämmitettiin höyryhauteella 1 h:n ajan.

Hapan liuos jäähdytettiin, uutettiin etyylieetterillä ja sen jälkeen tehtiin emäksiseksi ylimäärällä 5 N NaOH:a. Emäksistä seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 1 g öljyä. Öljy kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, etyyliasetaatti), jolloin saatin 500 mg tuotetta öljynä. Öljy liuotettiin 50 ml:aan CH_3OH:ta ja lisättiin 2 ekvivalenttia 0,1 N HCl:a. Liuos haihdutettiin kuiviin tyhjössä ja jäännös kiteytettiin etanolista/etyylieetteristä. Kiteytettiin, jolloin saatiin 300 mg 6-isoksatsolyylituotteen divetykloridia.

Sp. = 215 °C haj.

MS m/e 325 (FD)

Esimerkki 9

(±)-1-bentsoyyli-6-[4-(2-aminotiatsolyyli)]-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Liuokseen, jonka muodostivat (±)-6-asetyyli-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli (205 mg, 0,7 mmol) ja trietyyliamiini (81 mg, 0,8 mmol) 20 ml:ssa CH_2Cl_2:a, lisättiin bentsoyylikloridin (112 mg, 0,8 mmol) liuosta 20 ml:ssa CH_2Cl_2:a. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 h. Reaktioseos pestiin peräkkäin vedellä, kylläisellä $NaHCO_3$-liuoksella, suolaliuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Orgaaninen kerros haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin 200 mg 1-bentsoyylijohdannaista.

Liuos, jonka muodosti tämä N-bentsoyyliyhdiste (200 mg, 0,5 mmol) 20 ml:ssa etikkahappoa, kyllästettiin HBr:lla (kaasu). Liuokseen lisättin tipoittain bromin (0,2 ml) liuosta 5 ml:ssa etikkahappoa. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 min ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Jäännös liuotettiin 30 ml:aan etanolia, sitten lisättiin 500 mg tioureaa ja

seosta refluksoitiin 16 h. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjössä ja jäännös liuotettiin veteen. Hapan liuos tehtiin emäksiseksi lisäämällä ylimäärä väkevää NH_4OH:ta. Emäksistä seosta uutettiin CH_2Cl_2:lla. Orgaaninen liuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 200 mg öljyä. Öljy kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, etyyliasetaatti), jolloin saatiin 140 mg mainittua 6-aminotiatsolyyliyhdistettä.

MS m/e 460 (FD)

Esimerkki 10

(+)(2aS,4R)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli·2HCl:n valmistus

Liuokseen, jonka muodostivat (+)(2aS,4R)-6-asetyyli-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli (1,7 g, 5,7 mmol) ja trietyyliamiini (0,8 ml, 6 mmol) 90 ml:ssa CH_2Cl_2:a, lisättiin tipoittain 2,2,2-trikloorietyylikloori formaatin (1,3 g, 6 mmol) liuos 10 ml:ssa CH_2Cl_2:a. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yhden tunnin ajan ja sen jälkeen uutettiin vedellä ja 1 N HCl:lla. Orgaaninen liuos pestiin kylläisellä $NaHCO_3$-liuoksella, kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin 2,5 g 1-karbamyyli-indoliinia.

Liuosta, jonka muodostivat 1-karbamyyli-indoliini (2,5 g, 5,7 mmol) ja tris(dimetyyliamino)metaani (5 ml) 100 ml:ssa tolueenia, sekoitettiin refluksoiden 16 tuntia. 16 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös liuotettiin 50 ml:aan etikkahappoa ja lisättiin 1,5 g (22 mmol) hydroksyyliamiinivetykloridiliuosta. Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös suspendoitiin veteen ja lisättiin ylimäärä väkevää NH_4OH-liuosta seoksen tekemisek-

si happamaksi. Sen jälkeen emäksistä seosta uutettiin CH_2Cl_2:lla ja saatu orgaaninen uute pestiin kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja sitten väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 2,1 g öljyä. Tämä öljy kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, EtOAc), jolloin saatiin 1,9 g (+)(2aS,4R)-6-isoksatsolyyli-indoliinia. Edellä mainittu yhdiste liuotettiin 30 ml:aan etikkahappoa ja lisättiin 1,5 g sinkkipölyä kaikki kerralla. Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa neljä tuntia ja sen jälkeen suodatettiin celite-kerroksen läpi. Sen jälkeen näin saatu suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös suspendoitiin kylläiseen $NaHCO_3$-liuokseen, jota sitten uutettiin CH_2Cl_2:lla. Sen jälkeen orgaaninen uute pestiin kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja väkevöitiin tyhjössä öljyksi. Tämä öljy kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, EtOAc), jolloin saatiin 400 mg isoksatsolyyli-indoliinia. Tämä yhdiste liuotettiin 50 ml:aan metanolia ja lisättiin kaksi ekvivalenttia 0,1 N HCl:a. Saatu liuos haihdutettiin kuiviin tyhjössä ja sen jälkeen saatu jäännös kiteytettiin etanolista/dietyylieetteristä, jolloin saatiin 170 mg otsikon yhdistettä.

Sp. = 235 °C haj.

MS m/e 325 (FD)

$[\alpha]_D$ +27,29° (MeOH)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{27}N_3O \cdot 2HCl$:

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

Todettu: C 60,53; H 7,54; N 10,26.

Esimerkki 11

(-)(2aR,4S)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli·2HCl:n valmistus

Otsikon yhdiste valmistettiin oleellisesti edellä esimerkissä 10 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 2,5 g:aa (8,3 mmol) (-)(2aR,4S)-6-asetyyli-4-(di-n-pro-

pyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia (valmistettu oleellisesti esimerkissä 4 kuvatun menetelmän mukaisesti) ja 1,5 g:aa (22 mmol) hydroksyyliamiinivetykloridiliuosta. Tällaisella reaktiosarjalla saatiin 500 mg otsikon yhdistettä.

Sp. = 235 °C haj.

MS m/e 325 (FD)

$[\alpha]_D$ -29,18° (MeOH)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{27}N_3O \cdot 2HCl$:

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

Todettu: C 60,11; H 7,41; N 10,43.

Esimerkki 12

(-)(2aR,4S)-6-(3-fenyylioksadiatsol-5-yyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Valmistettiin natriumetoksidiliuos liuottamalla 49 mg (2,1 mmol) natriumia 35 ml:aan etanolia. Etoksidiliuokseen lisättiin fenyylihydroksiamidiinia (1,73 g, 12,71 mmol) ja 6-etoksikarbonyyli-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia (890 mg, 2,1 mmol) ja saatua liuosta kuumennettiin refluksoiden ja sekoitettiin siinä lämpötilassa 6,25 tuntia ja sen jälkeen sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Seuraavana aamuna lisättiin vielä natriumetoksidiliuosta (50 mg natriumia 10 ml:ssa etanolia) ja reaktioseosta sekoitettiin jälleen refluksoiden yön yli. Seuraavana aamuna reaktioseokseen lisättiin vettä ja sitten saatua liuosta uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen uute pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja sitten väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 2,33 g ruskeaa öljyä. Tämä öljy puhdistettiin flash-kromatografialla [2,5 % isopropanolia kloroformissa (NH_4OH)], jolloin saatiin 260 mg otsikon tuotetta vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. Tämä tuote puhdistettiin uudelleenkiteyttämällä heksaanista.

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{30}N_4O$:

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

Todettu: C 74,59; H 7,52; N 13,90.

Esimerkki 13

(-)(2aR,4S)-6-(2-furyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Suljettuun kierteiseen putkeen, joka sisälsi 13 ml kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 1,2 g (2,46 mmol) (+)(2aS,4R)-1-bentsyyli-6-jodi-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia, 968 mg (2,71 mmol) 2-(tributyylistannyyli)furaania ja 200 mg bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia. Sen jälkeen saadusta seoksesta poistettiin ilma argonilla 15 minuutin aikana. Ilman poistamisen jälkeen putki suljettiin teflon-korkilla ja sen sisältöä kuumennettiin palautusjäähdytys-lämpötilassa 24 tuntia. 24 tunnin kuluttua reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin viskoosi oranssi öljy. Tämä öljy flash-kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 60-%:ista etyyli-asetaattia/heksaania plus 0,5 % ammoniumhydroksidia eluenttina, jolloin saatiin otsikon yhdisteen suojattu analogi 61 %:n saannolla.

Edellä mainittu suojattu analogi (635 mg, 1,4 mmol) liuotettiin 10 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania ja saatu liuos jäähdytettiin -78 °C:seen. Kun se oli jäähdytetty, lisättiin 1,5 ml (2,39 mmol) 1,7 M n-butyylilitiumin liuosta heksaanissa tipoittain ruiskun kautta. Kun n-butyylilitiumin lisäys oli suoritettu, reaktioseos lämmitettiin huoneenlämpötilaan. Reaktio pysäytettiin kylläisellä $NaHCO_3$-liuoksella ja sen jälkeen jakouutettiin etyyliasetaatilla ja vedellä. Vesikerrosta uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin natriumsulfaatilla ja sen jälkeen väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin viskoosi oranssi öljy. Tämä öljy kromatografoitiin silikageelillä

(eluointi 20-%:isella etyyliasetaatilla/heksaanilla, jossa oli 0,5 % ammoniumhydroksidia), jolloin saatiin 161 mg otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä.

MS m/e 324 (FD)

$[\alpha]_D$ -45,63° (MeOH)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{28}N_2O$:

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

Todettu: C 78,74; H 8,82; N 8,27.

Esimerkki 14

(+)(2aS,4R)-6-(2-furyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Otsikon yhdiste valmistettiin oleellisesti edellä esimerkissä 13 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen 1,5 g:aa (3,07 mmol) (-)(2aR,4S)-1-bentsyyli-6-jodi-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia, 250 mg:aa bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia ja 1,21 g:aa (3,38 mmol) 2-(tributyylistannyyli)furaania, jolloin saatiin 592 mg otsikon yhdistettä viskoosina ruskeana öljynä.

MS m/e 325,22 (FD)

$[\alpha]_D$ +42,0° (MeOH)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{28}N_2O$:

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

Todettu: C 77,59; H 8,10; N 8,83.

Esimerkki 15

(-)(2aR,4S)-6-(3-furyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Otsikon yhdiste valmistettiin oleellisesti edellä esimerkissä 13 kuvatun menetelmän mukaisesti käyttäen 1,50 g:aa (3,07 mmol) (+)(2aS,4R)-1-bentsyyli-6-jodi-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia, 1,21 g:aa (3,38 mmol) 2-(tributyylistannyyli)furaania ja 250 mg:aa bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)-kloridia, jolloin saatiin 711 mg otsikon tuotetta vaaleankeltaisena viskoosina öljynä.

MS m/e 324 (FD)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{28}N_2O$:

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

Todettu: C 77,49; H 8,68; N 8,45.

Esimerkki 16

(+)(2aS,4R)-6-(2-tiofenyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Otsikon yhdiste valmistettiin oleellisesti edellä esimerkissä 13 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen 1,5 g:aa (3,1 mmol) (-)(2aR,4S)-1-bentsyyli-6-jodi-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia, 150 mg:aa bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia ja 1,27 g:aa (3,41 mmol) 2-(tributyylistannyyli)tiofeeniä, jolloin saatiin 719 mg otsikon yhdistettä vaaleanruskeana viskoosina öljynä.

MS m/e 341 (FD)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{28}N_2S$:

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

Todettu: C 74,24; H 8,60; N 7,52; S 9,15.

Esimerkki 17

(+)(2aS,4R)-6-(2-pyridinyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Otsikon yhdiste valmistettiin oleellisesti edellä esimerkissä 13 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen 1,50 g:aa (3,07 mmol) (-)(2aR,4S)-1-bentsyyli-6-jodi-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia, 250 mg:aa bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)-kloridia ja 1,24 g:aa (3,38 mmol) 2-(tributyylistannyyli-)pyridiiniä, jolloin saatiin 474 mg otsikon yhdistettä värittömänä vaahtona. Otsikon yhdisteen vetykloridisuola valmistettiin liuottamalla vaahto dietyylieetteriin ja sen jälkeen käsittelemällä saatua liuosta kylläisellä vetykloridihappo metanolissa -liuoksella. Keltainen vaahto, joka koostui tällaisesta suolasta, saatiin tyhjössä väkevöimisen jälkeen.

MS m/e 336,24 (FD)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{29}N_3 \cdot HCl$:

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

Todettu: C 70,60; H 8,46; N 10,58.

Esimerkki 18

(+)(2aS,4R)-6-(3-pyridyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Otsikon yhdiste valmistettiin oleellisesti edellä esimerkissä 13 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen 1,50 g:aa (3,07 mmol) (-)(2aR,4S)-1-bentsyyli-6-jodi-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia, 250 mg:aa bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)-kloridia ja 1,24 g:aa (3,38 mmol) 3-(tributyylistannyyli-)pyridiiniä, jolloin saatiin 475 mg otsikon yhdistettä vaaleankeltaisena öljynä. Otsikon yhdisteen bisvetykloridihapposuola valmistettiin liuottamalla öljy dietyylieetteriin ja sen jälkeen lisäämällä kylläistä vetykloridihappo metanolissa -liuosta tipoittain. Kun vetykloridihappoa oli lisätty ylimäärä, seos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin vaaleankeltainen vaahto.

MS m/e 336,24 (FD)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{29}N_3 \cdot 2HCl$:

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

Todettu: C 65,84; H 7,55; N 9,76.

Esimerkki 19

(-)(2aR,4S)-6-(2-oksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolinvalmistus

A. 2-tributyylistannyylioksatsoli

Liuosta, jonka muodosti 1,00 g (14,5 mmol) oksatsolia 25 ml:ssa THF:a -78 °C:ssa, käsiteltiin 10,2 ml:lla (14,6 mmol) 1,43 M butyylilitiumia heksaanissa. Sekoitettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin 3,93 ml (14,5 mmol) tributyylitinakloridia ja liuoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan. Sekoittamista jatkettiin vielä tunti, minkä jälkeen suurin osa liuottimista haihdutettiin

tyhjössä. Saatu jäännös otettiin talteen 50 ml:aan heksaania, ja saatu sakka erotettiin suodattamalla filtercelin läpi. Suodoksesta haihdutettiin liuotin, jolloin saatiin 5,13 g väritöntä öljyä, joka identifioitiin NMR:llä 2-stannyylijohdannaiseksi, jossa oli pieni määrä tetrabutyylistannaania.

B. (-)(2aR,4S)-1-bentsoyyli-6-(2-oksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli

Liuosta, jonka muodostivat 5,0 g (13,8 mmol) edellä valmistettua raakatuote-2-tributyylistannyylioksatsolia ja 6,8 g (13,9 mmol) (+)(2aS,4R)-1-bentsoyyli-6-jodi-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolia 100 ml:ssa tolueenia, käsiteltiin 0,7 g:lla (0,6 mmol) tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia, sitten refluksoitiin käyttäen typpeä suojakaasuna 20 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, minkä jälkeen se pestiin kylläisellä suolaliuoksella ja sitten kuivattiin Na_2SO_4:lla. Väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin viskoosi öljy, joka kromatografoitiin silikageelipylväässä käyttäen liuotingradienttia tolueenista 1:1-suhteiseen tolueenin ja EtOAc:n seokseen. Pylväästä saatu tuote liuotettiin 1 M HCl:iin. Tämä liuos pestiin sitten eetterillä, tehtiin emäksiseksi 5 M NaOH:lla ja uutettiin CH_2Cl_2:lla. Uute väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin noin 4 g ruskeaa öljyä. Kun tämä öljy liuotettiin pentaaniin, erottui pieni määrä punaista/ruskeaa hartsia ja jäljelle jäi kirkas keltainen liuos. Hartsi erotettiin ja pentaani haihdutettiin, jolloin saatiin jäännös. Tämä jäännös kiteytettiin liuottamalla se pieneen määrään CH_2Cl_2:a ja hitaasti lisäämällä isoktaania. Kiteinen (-)(2aR,4S)-1-bentsoyyli-6-(2-oksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli, joka saatiin neljässä erässä, painoi 2,63 g. Sp. 103 - 104 °C.

C. (-)(2aR,4S)-6-(2-oksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli

Liuosta, jonka muodosti 1,00 g (2,33 mmol) edellä mainittua 1-bentsoyyliyhdistettä 25 ml:ssa THF:a, sekoitettiin -78 °C:ssa samalla, kun siihen lisättiin 3,0 ml (4,29 mmol) 1,43 M butyylilitiumia. Saadun liuoksen annettiin lämmetä 0 °C:seen, sitten se kaadettiin veteen ja uutettiin CH_2Cl_2:lla. CH_2Cl_2-uutetta sitten vuorostaan uutettiin 1 M HCl:lla. Saatu vesipitoinen uute tehtiin emäksiseksi 1 M NaOH:lla, ja uutettiin vuorostaan CH_2Cl_2:lla. Kuivattiin Na_2SO_4:lla, minkä jälkeen uute väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon yhdiste viskoosina öljynä.

MS m/e 326 (FD)

$[\alpha]_D$ = -60° (MeOH).

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{27}N_3O$:

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

Todettu: C 73,37; H 8,26; N 12,09.

Esimerkki 20

(-)(2aR,4S)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-[di(syklopropyylimetyyli)amino]-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin valmistus

Liuokseen, jonka muodostivat (-)(2aR,4S)-6-asetyyli-4-[di(syklopropyylimetyyli)amino]-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli (2,5 g, 7,7 mmol) ja trietyyliamiini (1,1 ml, 8 mmol) 90 ml:ssa Ch_2Cl_2:a, lisättiin tipoittain 2,2,2-trikloorietyylikloorifomaatin (1,7 g, 8 mmol) liuos 10 ml:ssa CH_2Cl_2:a. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yhden tunnin ajan ja sen jälkeen uutettiin vedellä ja 1 N HCl:lla. Orgaaninen liuos pestiin kylläisellä $NaHCO_3$-liuoksella, kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja sitten haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin 3,1 g 1-karbamyyli-indoliinia.

Liuosta, jonka muodostivat 1-karbamyyli-indoliini (3,1 g, 6,2 mmol) ja tris(dimetyyliamino)metaani (5 ml)

100 ml:ssa tolueenia, sekoitettiin refluksoiden 16 tuntia. 16 tunnin kuluttua reaktioseos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös liuotettiin 50 ml:aan etikkahappoa ja lisättiin 2,0 g (29 mmol) hydroksyyliamiinivetykloridiliuosta. Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia ja sen jälkeen haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös suspendoitiin veteen ja lisättiin ylimäärä väkevää NH_4OH-liuosta seoksen tekemiseksi emäksiseksi. Sen jälkeen emäksistä seosta uutettiin CH_2Cl_2:lla ja saatu orgaaninen uute pestiin kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja sitten väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 2,1 g öljyä. Tämä öljy kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, EtOAc), jolloin saatiin 1,7 g suojattua (-)(2aR,4S)-6-isoksatsolyyli-indoliinia.

Edellä mainittu yhdiste (1,7 g, 3,2 mmol) liuotettiin 30 ml:aan etikkahappoa ja lisättiin 1,5 g sinkkipölyä kaikki kerralla. Saatua reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa neljä tuntia ja sen jälkeen suodatettiin celite-kerroksen läpi. Sen jälkeen näin saatu suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös suspendoitiin kylläiseen $NaHCO_3$-liuokseen, jota uutettiin CH_2Cl_2:lla. Sitten orgaaninen uute pestiin kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja väkevöitiin tyhjössä öljyksi. Tämä öljy kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, EtOAc), jolloin saatiin 660 mg otsikon yhdistettä.

Esimerkki 21

(+)(4S)-6-(3-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indolin valmistus

Seosta, jonka muodostivat (+)-6-(3-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]-indoli (180 mg, 0,5 mmol) ja 1 g MnO_2:a 40 ml:ssa CH_2Cl_2:a, sonikoitiin 50 - 55 kHz:n taajuudella 2 h. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen sinä aikana. Reaktioseos suodatettiin celite-kerroksen läpi ja suodos haihdutettiin

kuiviin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, etyyliasetaatti), jolloin saatiin 50 mg isoksatsoli-indolituotetta öljynä.

Esimerkki 22

(-)(4R)-6-(3-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indolin valmistus

Seosta, jonka muodostivat (-)(2aR,4S)-6-(3-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli (400 mg, 1,2 mmol) ja 1 g MnO_2:a 100 ml:ssa CH_2Cl_2:a, sonikoitiin 50 - 55 kHz:n taajuudella neljä tuntia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen sinä aikana. Neljän tunnin kuluttua reaktioseos suodatettiin celite-kerroksen läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, EtOAc), jolloin saatiin 55 mg otsikon tuotetta öljynä.

MS m/e 323 (FD)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90 (t, 6H); 1,2 - 1,6 (m, 5H); 2,2 - 3,6 (m, 8H); 6,6 (s, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 8,0 (leveä s, 1H); 8,4 (s, 1H).

Esimerkki 23

(-)(4R)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indolin valmistus

Seosta, jonka muodostivat (-)(2aR,4S)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli (253 mg, 0,8 mmol) ja 1 g MnO_2:a 100 ml:ssa CH_2Cl_2:a, sonikoitiin 50 - 55 kHz:n taajuudella neljä tuntia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen sinä aikana. Neljän tunnin kuluttua reaktioseos suodatettiin celite-kerroksen läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, EtOAc), jolloin saatiin 130 mg otsikon tuotetta. Uudelleenkiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 60 mg puhdistettua otsikon tuotetta.

Sp. 126 - 127 °C

MS m/e 323 (FD)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{25}N_3O$:

Teoria: C 74,27; H 7,79; N 12,99

Todettu: C 74,44; H 7,71; N 12,78.

Esimerkki 24

(-)(4R)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-[di(syklopropyylimetyyli)amino]-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indolinvalmistus

Seosta, jonka muodostivat (-)(2aR,4S)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-[di(syklopropyylimetyyli)amino]-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli (660 mg, 1,9 mmol) ja 3 g MnO_2:a 100 ml:ssa CH_2Cl_2:a, sonikoitiin 50 - 55 kHz:n taajuudella neljä tuntia. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen sinä aikana. Neljän tunnin kuluttua reaktioseos suodatettiin celite-kerroksen läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, EtOAc), jolloin saatiin 300 mg otsikon tuotetta. Uudelleenkiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 125 mg puhdistettua otsikon tuotetta.

Sp. 146 - 147 °C

MS m/e 347 (FD)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{25}N_3O$:

Teoria: C 76,05; H 7,25; N 12,09

Todettu: C 76,09; H 7,37; N 12,10.

Esimerkki 25

(-)(4R)-6-(3-pyratsyyli)-4-[di(syklopropyylimetyyli)amino]-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indolin valmistus

Liuosta, jonka muodostivat (-)(4R)-6-asetyyli-4-[di(syklopropyylimetyyli)amino]-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli (0,5 g, 1,6 mmol) ja 2 ml tris(dimetyyliamino)-metaania 100 ml:ssa tolueenia, refluksoitiin 16 tuntia. 16 tunnin kuluttua reaktioliuos haihdutettiin kuiviin tyhjössä ja saatu jäännös liuotettiin 100 ml:aan etanolia. Etanolipitoiseen liuokseen lisättiin kaksi millilitraa 85-

%:ista hydratsiiniliuosta ja saatua reaktioseosta sekoitettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 2 tuntia. 2 tunnin kuluttua reaktioliuos jälleen haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Sen jälkeen saatu jäännös liuotettiin 50 ml:aan 1 N vetykloridihappoa ja hapanta liuosta uutettiin EtOAc:lla. EtOAc:lla uuttamisen jälkeen hapan liuos sitten tehtiin emäksiseksi lisäämällä ylimäärä väkevää NH_4OH-liuosta. Sen jälkeen emäksistä seosta uutettiin EtOAc:lla. Orgaaninen uute pestiin kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin 500 mg öljyä. Tämä öljy puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, flash-pylväs, EtOAc), jolloin saatiin 400 mg otsikon yhdistettä öljynä.

MS m/e 346 (FD)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,1 (leveä s, 4H); 0,5 (m, 4H); 0,95 (m, 2H); 1,3 (dd, 1H); 2,6 - 3,8 (m, 9H); 6,4 (s, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 8,2 (leveä s, 1H).

Esimerkki 26

(-)(4R)-6-(3-pyratsyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indolin valmistus

Liuosta, jonka muodostivat (-)(4R)-6-asetyyli-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli (0,4 g, 1,3 mmol) ja 2 ml tris(dimetyyliamino)metaania 100 ml:ssa tolueenia, refluksoitiin 16 tuntia. Sen ajan kuluttua reaktioliuos haihdutettiin kuiviin tyhjössä ja saatu jäännös liuotettiin 100 ml:aan etanolia. Etanolipitoiseen liuokseen lisättiin kaksi millilitraa 85-%:ista hydratsiiniliuosta ja saatua reaktioseosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia. 2 tunnin kuluttua reaktioliuos haihdutettiin kuiviin tyhjössäja saatu jäännös liuotettiin 50 ml:aan 1 N vetykloridihappoa. Hapanta liuosta uutettiin EtOAc:lla tehtiin sen jälkeen emäksiseksi lisäämällä ylimäärä väkevää NH_4OH-liuosta. Sen jälkeen emäksistä seosta uutettiin EtOAc:lla. Orgaaninen uute

pestiin kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:lla ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Tämä öljy puhdistettiin kromatografialla (silikageeli, flash-pylväs, EtOAc), jolloin saatiin 400 mg otsikon yhdistettä öljynä.

MS m/e 322 (FD)

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,9 (t, 6H); 1,5 (m, 4H); 2,4 - 2,6 (m, 4H); 2,8 (dd, 1H); 3,0 (m, 2H); 3,1 - 3,3 (m, 2H); 6,5 (s, 1H); 6,9 (s, 1H); 7,1 (d, 1H); 7,3 (leveä s, 1H); 7,7 (d, 1H); 8,1 (leveä s, 1H).

Esimerkki 27

(-)(4R)-6-(3-fenyylioksadiatsol-5-yyli)-4-(dipropyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indolin valmistus

(-)(2aR,4S)-6-(3-fenyylioksadiatsol-5-yyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indolin (40 mg, 0,10 mmol) liuokseen 15 ml:ssa heksaania lisättiin magnesiumdioksidia (200 mg). Sen jälkeen saatua seosta sonikoitiin 50 - 55 kHz:n taajuudella niin, että reaktioliuoksen lämpötila samalla pidettiin välillä 25 °C - 35 °C, 135 minuuttia. Sen ajan kuluttua reaktioseos suodatettiin celiten läpi ja talteenotettu kiinteä aine pestiin peräkkäin heksaanilla ja CH_2Cl_2:lla. Suodos yhdistettiin orgaanisten pesuliuosten kanssa ja saatu liuos pestiin peräkkäin vedellä ja kylläisellä suolaliuoksella, kuivattiin Na_2SO_4:lla ja sitten väkevöitin tyhjössä, jolloin saatiin 30 mg oranssia kalvoa. Tämä kalvo puhdistettiin flash-kromatografialla [2:3, eetteri:heksaani (NH_4OH)], jolloin saatiin 70 mg otsikon tuotetta. Tämä tuote puhdistettiin uudelleenkiteyttämällä CH_2Cl_2/-heksaaniliuotinsysteemistä, jolloin saatiin 50 mg otsikon yhdistettä vaaleanvihreänä kiinteänä aineena.

Sp. 154 - 155 °C

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{28}N_4O \cdot 0,25H_2O$:

Teoria: C 74,14; H 7,09; N 13,83

Todettu: C 74,21; H 7,01; N 13,58.

Esimerkki 28

(-)(4R)-6-(2-oksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indolin valmistus

Seosta, jonka muodostivat (-)(2aR,4S)-6-(2-oksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobents[cd]indoli (650 mg, 2,0 mmol) ja 2,5 g MnO_2:a 30 ml:ssa CH_2Cl_2:a, sonikoitiin 50 - 55 kHz:n taajuudella 5 tuntia. 5 tunnin kuluttua reaktioseos suodatettiin celite-kerroksen läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu jäännös kromatografoitiin (flash-pylväs, silikageeli, 1:9, EtOAc/tolueeni), jolloin saatiin kiinteä aine, joka kiteytettiin iso-oktaanista, jolloin saatiin 240 mg otsikon tuotetta.

Sp. 73 - 74 °C

MS m/e 324 (FD)

$[\alpha]_D$ = -60° (MeOH)

Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{25}N_3O$:

Teoria: C 74,27; H 7,79; N 12,99

Todettu: C 73,97; H 7,84; N 12,90.

Näillä kaavan 1 mukaisilla yhdisteillä on todettu olevan selektiivinen affiniteetti 5HT-reseptoreihin aivoissa ja paljon pienempi affiniteetti muihin reseptoreihin. Koska kaavan 1 mukaiset yhdisteet pystyvät selektiivisesti sitoutumaan 5HT-reseptoreihin, ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa sairaustiloja, jotka vaativat 5HT-reseptorin toiminnan muutosta, erityisesti 5-HT_{1A}- ja/tai $5HT_{1D}$-reseptorin toiminnan muutosta, ilman sivuvaikutuksia, jotka saattavat liittyä vähemmän selektiivisiin yhdisteisiin. Tämä muuttaminen voi käsittää serotoniinin toiminnan toistamisen (agonisti) tai inhiboimisen (antagonisti). Tällaisia sairaustiloja ovat mm. tuskaisuus, masennus, mahahappoeritys, korkea verenpaine, pahoinvointi, seksuaalinen häiriö, havaitsemiskyky, vanhuuden tylsistyminen, migreeni, kulutukseen liittyvät häiriöt kuten ruokahaluhäiriöt, alkoholismi ja tupakointi. Edellä mai-

nittuja tiloja hoidetaan farmaseuttisesti tehokkaalla määrällä kaavan 1 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Termi "farmaseuttisesti tehokas määrä" tarkoittaa tässä käytettynä sitä määrää keksinnön mukaista yhdistettä, joka pystyy vähentämään kyseessä olevan sairauden haitallisia oireita. Tämän keksinnön mukaisen annettavan yhdisteen tietty annos määräytyy tietenkin tapaukseen liittyvien nimenomaisten olosuhteiden mukaan, joita ovat mm. annettava yhdiste, antotapa, kyseessä oleva hoidettava tila ja niiden kaltaiset huomioonotettavat seikat. Yhdisteet voidaan antaa erilaisilla tavoilla, joita ovat mm. oraaliset, rektaaliset, ihon läpi vaikuttavat, ihonalaiset, laskimonsisäiset, lihaksen sisäiset tai nenän sisäiset antotavat. Tavallinen yksittäinen annos ehkäisevää hoitoa varten sisältää kuitenkin noin 0,01 mg/kg - noin 50 mg/kg tämän keksinnön mukaista aktiivista yhdistettä, kun se annetaan oraalisesti. Edulliset oraaliset annokset ovat noin 0,01 - noin 3,0 mg/kg, ihanteellisesti noin 0,01 - noin 0,1 mg/kg. Kun tätä yhdistettä annetaan oraalisesti, voi olla tarpeen antaa yhdistettä useammin kuin kerran päivässä, esimerkiksi noin joka kahdeksas tunti. Suurena pillerinä IV-antamista varten annos on noin 10 - noin 300 µg/kg, edullisesti noin 20 - noin 50 µg/kg.

Seuraavat kokeet suoritettiin kaavan I mukaisten yhdisteiden kyvyn sitoutua 5-HT-reseptoreihin osoittamiseksi. Tällaiset kokeet osoittavat kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttökelpoisuuden hoidettaessa sairaustiloja (sellaisia kuin edellä on mainittu), joissa vaaditaan 5-HT-reseptorin toiminnan muuttamista.

Tiettyjen kaavan 1 mukaisten yhdisteiden affiniteetit keskushermoston 5-HT_{1A}-reseptoreissa määritettiin käyttäen julkaisussa Taylor, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 236 (1986) 118 - 125, kuvatun sitoutumiskokeen modifikaatiota. Membraanit sitoutumiskoetta varten prepa-

roitiin urospuolisista Sprague-Dawley-rotista (150 - 250 g). Eläimet tapettiin katkaisemalla kaulat, ja aivot jäähdytettiin nopeasti ja leikeltiin, jolloin saatiin aivotursot. Aivotursojen membraanit joko preparoitiin sinä päivänä tai aivotursoja varastoitiin jäädytettyinä (-70 °C) preparointipäivään asti. Membraanit preparoitiin homogenisoimalla kudos 40 tilavuudessa jääkylmää Tris-HCl-puskuria (50 mM, pH 7,4 22 °C:ssa) käyttäen Techmar Tissumizer -laitetta (asetus 65 15 sekuntia varten), ja homogenaattia sentrifugoitiin 39800 x g:llä 10 minuuttia. Sen jälkeen saatu pelletti suspendoitiin uudelleen samaan puskuriin ja sentrifugointi- ja uudelleensuspendointimenettely toistettiin vielä kolme kertaa membraanien pesemiseksi. Toisen ja kolmannen pesun välissä uudelleensuspendoituja membraaneja inkuboitiin 10 minuuttia 37 °C:ssa endogeenisten ligandien poistumisen helpottamiseksi. Lopullinen pelletti suspendoitiin uudelleen 67 mM:een Tris-HCl:iin (pH 7,4) pitoisuudeksi, joka oli 2 mg kudoksen alkuperäisestä märkäpainosta/200 µl. Tätä homogenaattia varastoitiin jäädytettynä (-70 °C) sitoutumiskoepäivään asti. Jokaisessa putkessa sitoutumiskoetta varten oli 800 µl:n lopputilavuus ja ne sisälsivät seuraavat aineet: Tris-HCl:a (50 mM), pargyliiniä (10 µM), $CaCl_2$:a (3 mM), [^{3}H]8-OH-DPAT:a (1,0 nM), kyseessä olevien lääkkeiden sopivia laimennoksia ja membraaniuudelleensuspendointiekvivalenttia 2 mg:aan alkuperäiskudosmärkäpainosta lopullista pH:ta 7,4 varten. Koeputkia inkuboitiin 10 minuuttia 37 °C:ssa ja sen jälkeen sisällöt nopeasti suodatettiin GF/B-suodattimien läpi (käsitelty etukäteen 0,5-%:isella polyetyleeni-imiinillä), minkä jälkeen pestiin neljä kertaa 1 ml:lla jääkylmää puskuria. Suodattimiin jäänyt radioaktiivisuus määritettiin nestetuikespektrometrillä ja spesifinen [^{3}H]8-OH-DPAT-sitoutuminen 5-HT_{1A}-kohtiin määritettiin 10 µM 5-HT:n läsnä ollessa sitou-

tuneen [^{3}H]8-OH-DPAT:n ja 10 µM 5-HT:n poissa ollessa sitoutuneen [^{3}H]8-OH-DPAT:n välisestä erosta.

Kaavan 1 mukaisten eri yhdisteiden määritysten tulokset edellä kuvatussa koesysteemissä on esitetty jäljempänä taulukossa 1. Taulukossa 1 ensimmäisessä sarakkeessa on arvioitavan yhdisteen esimerkkinumero, kun taas toisessa sarakkeessa on koeyhdisteen määrä (ilmaistuna nanomolaarisena pitoisuutena), joka vaadittiin [^{3}H]8-OH-DPAT:n sitoutumisen inhiboimiseen 50 %:lla (ilmoitettu IC_{50}:nä).

Taulukko 1

5-HT1A:n in vitro -sitoutuminen

Esimerkki nro	**(IC_{50}, nM)**
21	0,61
23	0,10
27	7,1

Tiettyjen kaavan 1 mukaisten yhdisteiden affiniteetit keskushermoston 5-HT_{1D}-sitoutumiskohdissa määritettiin käyttäen muunnelmaa sitoutumiskokeesta, jonka ovat kuvanneet Heuring ja Peroutka, J. Neurosci., 7 (1987) 894. Saatiin naudan aivot ja häntäytimet leikattiin pois ja jäädytettiin -70 °C:seen siihen asti, että membraanit preparoitiin sitoutumiskokeita varten. Silloin kudokset homogenisoitiin 40 tilavuudessa jääkylmää Tris-HCl-puskuria (50 mM, pH 7,4 22 °C:ssa) Techmar Tissumizer -laitteella (asetus 65 15 sekuntia varten), ja homogenaattia sentrifugoitiin 39800 x g:llä 10 minuuttia. Sen jälkeen saatu pelletti suspendoitiin uudelleen samaan puskuriin ja sentrifugointi- ja uudelleensuspendointimenettely toistettiin vielä kolme kertaa membraanien pesemiseksi. Toisen ja kolmannen pesun välillä uudelleensuspendoituja membraaneja inkuboitiin 10 minuuttia 37 °C:ssa endogeenisen 5-HT:n

poistumisen helpottamiseksi. Lopullinen pelletti uudelleensuspendoitiin Tris-puskuriin pitoisuudeksi, joka oli 25 mg alkuperäisen kudoksen märkäpainosta / ml, käytettäväksi sitoutumiskokeessa. Jokaisen sitoutumiskoetta varten olevan putken lopullinen tilavuus oli 800 µl ja ne sisälsivät seuraavat aineet: Tris-HCl:a (50 mM), pargyliiniä (10 µM), askorbaattia (5,7 mM), $CaCl_2$ (3 mM), 8-OH-DPAT:a (100 nM $5\text{-}HT_{1A}$-reseptorien peittämiseksi), mesulergiinia (100 nM $5\text{-}HT_{1C}$-reseptorien peittämiseksi), [^{3}H]5-HT:tä (1,7 - 1,9 nM), sopivia kyseessä olevien lääkkeiden laimennoksia ja membraaniuudelleensuspendointiekvivalenttia 5 mg:aan alkuperäiskudosmärkäpainosta lopullista pH:ta 7,4 varten. Koeputkia inkuboitiin 10 minuuttia 37 °C:ssa ja sen jälkeen sisällöt nopeasti suodatettiin GF/B-suodattimien läpi (käsitelty etukäteen 0,5-%:isella polyetyleeniimiinillä), minkä jälkeen pestiin neljä kertaa 1 ml:lla jääkylmää puskuria. Suodattimiin jäänyt radioaktiivisuus määritettiin nestetuikespektrometrillä ja spesifinen [^{3}H]5-HT-sitoutuminen $5\text{-}HT_{1D}$-kohtiin määritettiin 10 µM 5-HT:n läsnä ollessa sitoutuneen [^{3}H]5-HT:n ja 10 µM 5-HT:n poissa ollessa sitoutuneen [^{3}H]5-HT:n välisestä erosta.

Kaavan 1 mukaisten eri yhdisteiden määritysten tulokset edellä kuvatussa koesysteemissä on esitetty jäljempänä taulukossa 2. Taulukossa 2 ensimmäisessä sarakkeessa on arvioitavan yhdisteen esimerkkinumero, kun taas toisessa sarakkeessa on koeyhdisteen määrä (ilmaistuna nanomolaarisena pitoisuutena), joka vaadittiin [^{3}H]-5--HT:n sitoutumisen inhiboimiseen 50 %:lla (ilmoitettu IC_{50}:nä).

Taulukko 2

In vitro -sitoutumisaktiivisuus 5-HTID-reseptorissa

Esimerkki nro	5-HT1D:n in vitro -sitoutuminen (IC_{50}, nM)
21	18,60
23	46,36

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet edullisesti formuloidaan ennen antamista. Sen vuoksi vielä yksi tämän keksinnön toteutusmuoto on farmaseuttinen formulaatio, joka sisältää keksinnön mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää täyteainetta sitä varten.

Nämä farmaseuttiset formulaatiot valmistetaan tunnetuilla menetelmillä käyttäen hyvin tunnettuja ja helposti saatavissa olevia aineita. Valmistettaessa tämän keksinnön mukaisia koostumuksia aktiivinen aineosa tavallisesti sekoitetaan täyteaineen kanssa, laimennetaan täyteaineella tai suljetaan täyteaineen sisään, joka toimii kantajana, joka voi olla kapselina, pussina, paperina tai muuna säiliönä. Kun täyteaine toimii laimentimena, se voi olla kiinteä, puolikiinteä tai nestemäinen aine, joka toimii vehikkelinä, kantajana tai väliaineena aktiiviselle aineosalle. Siten koostumukset voivat olla tabletteina, pillereinä, jauheina, pastilleina (lozenge), pusseina, kapseleina (cachet), eliksiireinä, suspensioina, emulsioina, liuoksina, siirappimaisina aineina, aerosoleina (kiinteinä tai nestemäisessä väliaineessa), voiteina, jotka sisältävät esimerkiksi enintään 10 paino-% aktiivista yhdistettä, pehmeä- ja kovagelatiinikapseleina, peräpuikkoina, steriileinä injektoitavina liuoksina ja steriileinä pakattuina jauheina.

Joitakin esimerkkejä sopivista täyteaineista ovat mm. laktoosi, dekstroosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannasokeri, tärkkelykset, kumiakaasia, kalsiumfosfaatti, algi-

naatit, tragantti, gelatiini, kalsiumsilikaatti, mikrokiteinen selluloosa, polyvinyylipyrrolidoni, selluloosa, vesi, siirappi ja metyyliselluloosa. Formulaatiot voivat lisäksi sisältää voiteluaineita kuten talkkia, magnesiumstearaattia ja mineraaliöljyä, kostutusaineita, emulgointi- ja suspendointiaineita, säilöntäaineita kuten metyyli- ja propyylihydroksibentsoaatteja, makeutusaineita tai aromiaineita. Keksinnön mukaiset koostumukset voidaan formuloida niin, että aikaansaadaan nopea, jatkuva tai viivytetty aktiivisen aineosan vapautuminen potilaalle antamisen jälkeen käyttämällä alalla hyvin tunnettuja menetelmiä.

Koostumukset formuloidaan edullisesti yksikköannostusmuotoon, jolloin jokainen annos sisältää noin 0,5 - noin 50 mg, tavallisemmin noin 1 - noin 10 mg aktiivista aineosaa. Termi "yksikköannostusmuoto" viittaa fysikaalisesti erillisiin yksiköihin, jotka sopivat yksittäisannostuksiin ihmiskohteille ja muille nisäkkäille, jolloin jokainen yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän aktiivista ainetta, joka määrä on laskettu niin, että aikaansaadaan haluttu terapeuttinen vaikutus, yhdessä sopivan farmaseuttisen täyteaineen kanssa.

Seuraavat formulaatioesimerkit ovat ainoastaan valaisevia eikä niiden tarkoiteta rajoittavan keksinnön piiriä millään tavalla.

Formulaatio 1

Kovagelatiinikapselit valmistetaan käyttäen seuraavia aineosia:

	Määrä (mg/kapseli)
(+)-6-(3-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli	25
Tärkkelys, kuivattu	425
Magnesiumstearaatti	10
Yhteensä	460 mg

Edellä mainitut aineosat sekoitetaan ja niillä täytetään kovagelatiinikapselit 460 mg:n määrinä.

Formulaatio 2

Tablettiformulaatio valmistetaan käyttäen alla esitettyjä aineosia:

	Määrä (mg/tabletti)
(±)-6-[3-(5-aminotiatsolyyli)]-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli	25
Selluloosa, mikrokiteinen	625
Kolloidinen piidioksidi	10
Stearііnihappo	5

Komponentit sekoitetaan ja puristetaan, jolloin muodostuu tabletteja, joista kukin painaa 665 mg.

Formulaatio 3

Valmistetaan kuivajauheinhalaatioformulaatio, joka sisältää seuraavat komponentit:

	Paino-%
(±)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli	5
Laktoosi	95

Aktiivinen yhdiste sekoitetaan laktoosin kanssa ja seos laitetaan kuivajauheinhalaatiolaitteeseen.

Formulaatio 4

Tabletit, joista jokainen sisältää 60 mg aktiivista aineosaa, valmistetaan seuraavasti:

(+)-6-(2-pyratsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli	60 mg
Tärkkelys	45 mg
Mikrokiteinen selluloosa	35 mg
Polyvinyylipyrrolidoni (10-prosenttisena liuoksena vedessä)	4 mg
Natriumkarboksimetyylitärkkelys	4,5 mg

Magnesiumstearaatti	0,5 mg
Talkki	1 mg
Yhteensä	150 mg

Aktiivinen aineosa, tärkkelys ja selluloosa viedään nro 20 mesh US-seulan läpi ja sekoitetaan perusteellisesti. Polyvinyylipyrrolidonin liuos sekoitetaan saadun jauheen kanssa, joka sitten viedään nro 4 mesh US-seulan läpi. Näin valmistetut rakeet kuivataan 50 - 60 °C:ssa ja viedään nro 16 mesh US-seulan läpi. Natriumkarboksimetyylitärkkelys, magnesiumstearaatti ja talkki, jotka on etukäteen viety nro 30 mesh US-seulan läpi, lisätään sitten rakeisiin, jotka sekoittamisen jälkeen puristetaan tablettikoneella, jolloin saadaan tabletteja, jotka kukin painavat 150 mg.

Formulaatio 5

Kapselit, jotka kukin sisältävät 20 mg lääkettä, valmistetaan seuraavasti:

(±)-6-(5-oksadiatsolyyli)-4-(dimetyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli	20 mg
Tärkkelys	165 mg
Magnesiumstearaatti	1 mg
Yhteensä	190 mg

Aktiivinen aineosa, selluloosa, tärkkelys ja magnesiumstearaatti sekoitetaan, viedään nro 20 mesh US-seulan läpi ja seoksella täytetään kovagelatiinikapselit 190 mg:n määrinä.

Formulaatio 6

Peräpuikot, jotka kukin sisältävät 225 mg aktiivista aineosaa, valmistetaan seuraavasti:

(+)-6-(4-pyridinyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli	225 mg
Tyydyttyneitä rasvahappoglyseridejä	2000 mg:ksi

Aktiivinen aineosa viedään nro 60 mesh US-seulan läpi ja suspendoidaan tyydyttyneisiin rasvahappoglyserideihin, jotka on etukäteen sulatettu käyttäen mahdollisimman vähäistä tarvittavaa lämpöä. Sen jälkeen seos kaadetaan peräpuikkomuottiin, jonka nimellinen kapasiteetti on 2 g, ja annetaan jäähtyä.

Formulaatio 7

Suspensiot, jotka sisältävät kukin 50 mg lääkettä 5 ml:n annosta kohti, valmistetaan seuraavasti:

(±)-6-(2-tiatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli	50 mg
Ksantaanikumi	4 mg
Natriumkarboksimetyyliselluloosa (11 %)	
Mikrokiteinen selluloosa (89 %)	50 mg
Sakkaroosi	1,75 g
Natriumbentsoaatti	10 mg
Aromiaine	q.v.
Väriaine	q.v.
Puhdistettua vettä	5 ml:ksi

Lääke, sakkaroosi ja ksantaanikumi sekoitetaan, viedään nro 10 mesh US-seulan läpi ja sen jälkeen sekoitetaan aikaisemmin valmistetun liuoksen kanssa, jonka muodostavat mikrokiteinen selluloosa ja natriumkarboksimetyyliselluloosa vedessä. Natriumbentsoaatti, aromiaine ja väriaine laimennetaan pienellä määrällä vettä ja lisätään sekoittaen. Sen jälkeen lisätään riittävä määrä vettä, jolloin aikaansaadaan vaadittu tilavuus.

Formulaatio 8

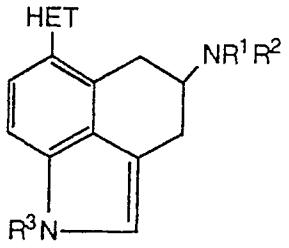
Kapselit, jotka kukin sisältävät 50 mg lääkettä, valmistetaan seuraavasti:

(+)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-(dimetyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli	50 mg
Tärkkelys	507 mg
Magnesiumstearaatti	3 mg
Yhteensä	560 mg

Aktiivinen aineosa, selluloosa, tärkkelys ja magnesiumstearaatti sekoitetaan, viedään nro 20 mesh US-seulan läpi ja seoksella täytetään kovagelatiinikapselit.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan 1 mukaisten 6-heterosykli-4-amino-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indolijohdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi,



(1)

jossa kaavassa

R^1 on vety, C_{1-4}-alkyyli, C_{3-4}-alkenyyli, syklopropyylimetyyli, fenyylisubstituoitu C_{1-4}-alkyyli, $-(CH_2)_nS(C_{1-4}\text{-alkyyli})$, $-C(O)R^4$ tai $-(CH_2)_nC(O)NR^5R^6$;

R^2 on vety, C_{1-4}-alkyyli, syklopropyylimetyyli tai C_{3-4}-alkenyyli,

R^3 on vety, C_{1-4}-alkyyli tai aminon suojaryhmä;

n on 1 - 4;

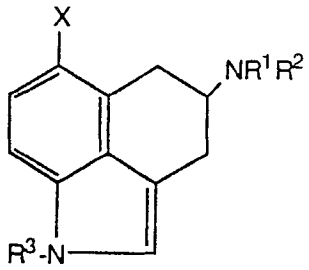
R^4 on vety, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-halogeenialkyyli, C_{1-4}-alkoksi tai fenyyli;

R^5 ja R^6 merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-4}-alkyyliä tai C_{5-8}-sykloalkyyliä, edellyttäen, että kun toinen radikaaleista R^5 ja R^6 on sykloalkyyli, niin toinen on vety;

HET on aromaattinen 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas, jolloin mainitussa renkaassa on yhdestä kolmeen heteroatomia, jotka ovat samat tai erilaiset ja jotka valitaan ryhmästä, jonka muodostavat rikki, happi ja typpi, edellyttäen, että 6-jäsenisessä heterosyklisessä renkaassa voi olla ainoastaan hiiltä ja typpeä ja edelleen edellyttäen, että 5-jäsenisessä renkaassa on enintään yksi

happi tai yksi rikki mutta ei sekä happea että rikkiä, t u n n e t t u siitä, että:

a) 4-amino-6-halogeenisubstituoitu tetrahydrobents-[cd]indoli, jolla on kaava

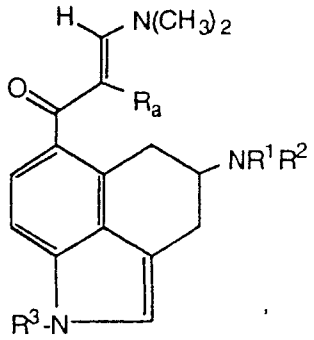


jossa R^1, R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä ja X on halogeeni, saatetaan reagoimaan metalliorgaanisen johdannaisen kanssa, jolla on kaava

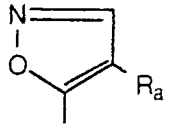
M-HET

jossa HET merkitsee samaa kuin edellä ja M on litium, magnesium, sinkki, tina, elohopea tai boronihappo; tai

b) yhdiste, jolla on kaava



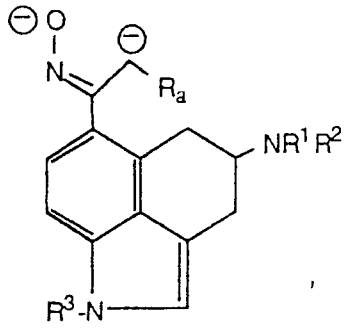
jossa R^1, R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_a on vety, C_{1-3}-alkyyli, halogeeni, OH, O(C_{1-3}-alkyyli), S(C_{1-3}-alkyyli), NH_2, CN tai fenyyli, syklisoidaan ja dehydratoidaan hydroksyyliamiinin kanssa, jolloin saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa HET on



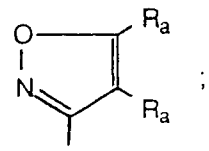
;

tai

c) dianioni, jolla on kaava

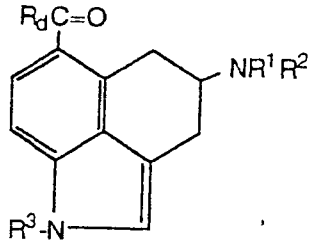


jossa R^1, R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_a on vety, C_{1-3}-alkyyli, halogeeni, OH, O(C_{1-3}-alkyyli), S(C_{1-3}-alkyyli), NH_2, CN tai fenyyli, syklisoidaan ja dehydratoidaan karbonyylijohdannaisen kanssa, jolla on kaava R_aCOOR_c (jossa R_a merkitsee samaa kuin edellä ja R_c on vety tai C_{1-3}-alkyyli) tai $R_aCON(CH_3)_2$ (jossa R_a merkitsee samaa kuin edellä), jolloin saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa HET on



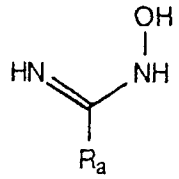
tai

d) yhdiste, jolla on kaava

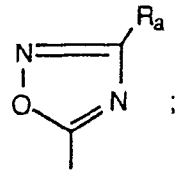


jossa R^1, R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_d on OH, O(C_{1-3}-alkyyli), O(fenyyli), O(C_{1-3}-alkyylifenyyli), halogeeni, S(C_{1-3}-alkyyli), S(fenyyli), S(C_{1-3}-alkyylifenyyli), NH_2, NH(C_{1-3}-alkyyli), N(C_{1-3}-alkyyli)$_2$, OCO(C_{1-3}-alkyyli),

OCO(fenyyli) tai OCO(C_{1-3}-alkyylifenyyli), saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

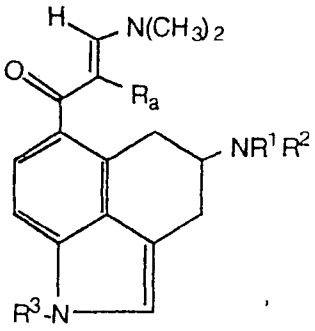


jossa R_a on vety, C_{1-3}-alkyyli, halogeeni, OH, O(C_{1-3}-alkyyli), S(C_{1-3}-alkyyli), NH_2, CN tai fenyyli, jolloin saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa HET on

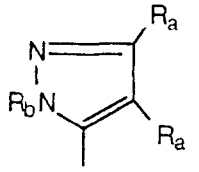


tai

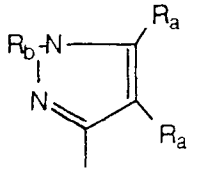
e) yhdiste, jolla on kaava



jossa R^1, R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_a on vety, C_{1-3}-alkyyli, halogeeni, OH, O(C_{1-3}-alkyyli), S(C_{1-3}-alkyyli), NH_2, CN tai fenyyli, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava H_2NNHR_b, jossa R_b on vety, C_{1-3}-alkyyli, fenyyli tai (C_{1-3}-alkyyli)fenyyli, jolloin saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa HET on

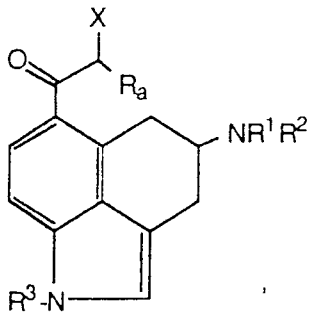


ja

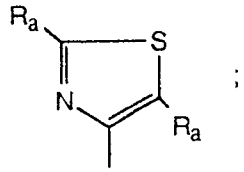


minkä jälkeen mahdollisesti erotetaan yhdisteet toisistaan; tai

f) yhdiste, jolla on kaava



jossa R^1, R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, X on halogeeni ja R_a on vety, C_{1-3}-alkyyli, halogeeni, OH, O(C_{1-3}-alkyyli), S(C_{1-3}-alkyyli), NH_2, CN tai fenyyli, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on R_aCSNH_2, jossa R_a merkitsee samaa kuin edellä, jolloin saadaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa HET on



;

ja haluttaessa saatu kaavan 1 mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan farmaseuttisesti hyväksyttävän orgaanisen tai epäorgaanisen hapon kanssa farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan muodostamiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa HET on isoksatsoli, pyratsoli, pyridiini, tiatsoli, furaani, tiofeeni tai oksadiatsoli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R^1 ja R^2 merkitsevät toisistaan riippumatta C_{1-3}-alkyyliä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R^3 on vety, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan 1 mukainen yhdiste, jossa R^1 on $-(CH_2)_nC(O)NR^5R^6$, jossa n on 2, R^5 on vety, R^6 on sykloheksyyli, R^2 on C_{1-3}-alkyyli ja R^3 on vety tai C_{1-4}-alkyyli, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan 1 mukaisen yhdisteen oleellisesti puhdas stereoisomeeri tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan (+)(4S)-6-(3-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (±)-6-(3-pyratsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(4-pyratsolyyli)-4-(dimetyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(4-pyridinyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (±)-6-(2-pyridinyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(2-tiatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(5-tiatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(2-oksadiatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(5-isoksatsolyyli)-4-[di(syklopropyylimetyyli)amino]-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(3-isoksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(3-pyratsolyyli)-4-[di(syklopropyylimetyyli)-amino]-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(3-pyratsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(3-fenyylioksadiatsol-5-yyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; (-)(4R)-6-(2-oksatsolyyli)-4-(di-n-propyyliamino)-1,3,4,5-tetrahydrobents[cd]indoli; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**

Patentti- ja innovaatiolinja

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
921347	C07D 413/04, 401/04, 403/04, 405/04, 409/04, 417/04 // (C07D 413/04, 261:06, 209:90), (C07D 413/04, 263:06, 209:90), (C07D 413/04, 271:02, 209:90), (C07D 401/04, 213:04, 209:90), (C07D 403/04, 231:10, 209:90), (C07D 405/04, 307:34, 209:90), (C07D 409/04, 333:02, 209:90), (C07D 417/04, 277:20, 209:90)
	□ jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO

Patenttivirastojen julkaisut
FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:

C07D 413/04, 401/04, 403/04, 405/04, 409/04, 417/04

□ jatkuu kääntöpuolella

Muu aineisto

□ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
A	US-A-4 576 959, julk.18.3.86, Eli Lilly and Company, A61K 31/40	
A	US-A-4 745 126, julk.5.10.88, Eli Lilly and Company, A61K 31/40	

□ jatkuu kääntöpuolella

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

23.8.01 Riitta Lantela