

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 891584 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 891584

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D451/02
C07D453/02

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 03.04.1989

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 03.04.1989

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 12.10.1989

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

11.04.1988 GB 8808433

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Baker, Raymond, Hertfordshire, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Kneen, Clare O., United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Saunders, John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 •Swain, Christopher, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

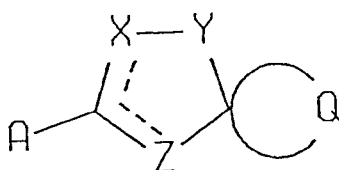
Spirosyklisiä yhdisteitä, joissa on kaksi heteroatomia sisältäviä viisijäsenisiä renkaita

Spirocycliska föreningar med femledade ringar vilka innehåller två heteroatomer

Spirosyklisiä yhdisteitä, joissa on kaksi heteroatomia sisältäviä viisijäsenisiä renkaita

Tämä keksintö koskee spirosyklisten yhdisteiden luokkaa, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa mielitautisairauksia (esim. jakomielitautia ja kiihkomielisyyttä); tuskaisuutta; alkoholista tai huumausaineesta luopumista tai riippuvuutta; kipua; mahasalpaumaa; mahan toimintahäiriötä (jota esiintyy ruuansulatushäiriön, sulatushaavauman, takaisinvuoto-ruokatorventulehduksen ja ilmavaivojen yhteydessä); migreeniä, pahoinvointia ja oksettamista; liikuntasairauksia; ja ennenaikaisen vanhenemisen ja vanhuuden tylsistymistä (tunnettu myös Alzheimerin sairautena ja vastaavasti Alzheimerityyppisenä vanhuuden tylsistymisenä).

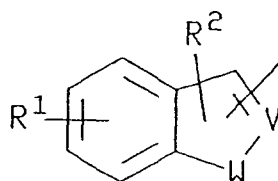
Tämä keksintö koskee kaavan I mukaista yhdistettä tai sen suolaa tai lääke-esiastetta:



(I)

jossa pisteviiva merkitsee mahdollista kemiallista sidosta toisessa kahdesta mahdollisesta asemasta;

A merkitsee kaavan II mukaista ryhmää:



(II)

jossa R^1 merkitsee vetyä, hydroksia, C_{1-6} -alkyyliä, C_{2-6} -alkenyyyliä, C_{2-6} -alkinyyyliä, C_{1-6} -alkoksia, bentsyylioksia, hydroksi- (C_{1-6}) alkyyliä, halogeenia, aminoa, syaanoa, nitroa, ryhmää $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ tai $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, joissa R^6 ja R^7 itsenäisesti merkitsevät vetyä, C_{1-6} -alkyyliä, C_{2-6} -alkenyyyliä tai C_{2-6} -alkinyyyliä;

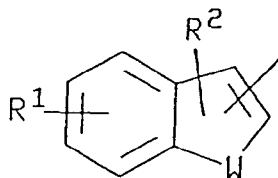
R^2 merkitsee vetyä, halogeenia, C_{1-6} -alkyyliä, C_{1-6} -alkoksia tai C_{1-6} -alkyylikarbonyyliä;
 V merkitsee typpeä, ryhmää $-\text{CH}$ tai $-\text{C}-$; ja
 W merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää $-\text{NR}^8$,
 jossa R^8 merkitsee vetyä, C_{1-6} -alkyyliä, C_{2-6} -alkenyyyliä tai C_{2-6} -alkinyyyliä;

kaksi vastineista X , Y ja Z ovat samoja tai erilaisia ja kukin merkitsee happea, rikkiä tai typpeä; ja
 jällellä oleva ryhmä X , Y tai Z on hiili, tai Y on karbonyyli ($\text{C}=\text{O}$); ja

Q on atsasyklisen tai atsabisyklisen rengassysteemin tähde.

5-jäseninen rengas, jossa on kaavan I esittämä X , Y ja Z , voi, esimerkiksi, olla oksatsoliini-, isoksatsoliini-, tiatsoliini-, dioksolaani-, oksatiolaani- tai ditiolaani-rengas. Ensisijaisesti rengas on oksatsoliini- tai dioksolaani-rengas.

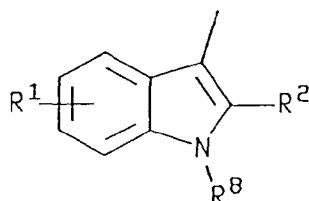
Sopiva A -ryhmä on indoli, bentsofuraani tai bentso-tiofeeni, jonka kaava IIA on:



(IIA)

jossa R^1 , R^2 ja W ovat edellä määriteltäviä.

Ensisijaisesti ryhmä A merkitsee rakennekaavan IIB mukaista indolia:



5

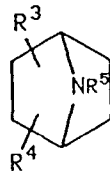
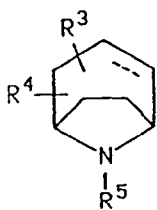
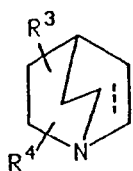
(IIB)

jossa R^1 , R^2 ja R^8 ovat edellä määritellyjä.

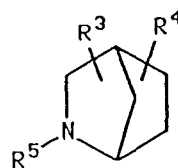
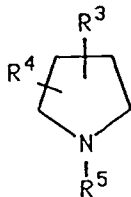
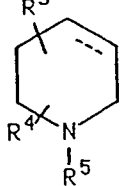
Ensisijaisesti R^1 ja R^8 merkitsevät itsenäisesti
10 vetyä tai metyyliä, ja R^2 on vety.

Atsasyklinen tai atsabisyklinen rengassysteemi,
jossa Q on tähde, ei ei-aromaattinen rengassysteemi, jos-
sa on yksi typpi atomi ainoana heteroatomina. Sopiva ren-
gassysteemi sisältää 4 - 10 rengasatomia, ensisijaisesti
15 5 - 9 rengasatomia. Kaksirenkaiset systeemit voivat olla
kondensoituja, spiro-muotoisia tai silloitettuja. Esi-
merkkejä sopivista rengassysteemeistä, jotka Q täyden-
tää, ovat seuraavat:

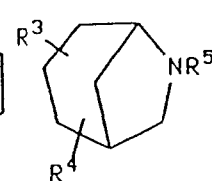
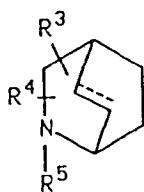
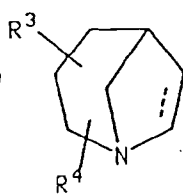
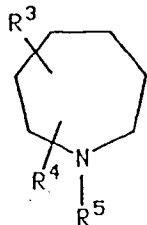
20



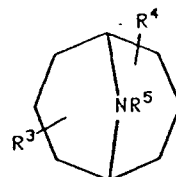
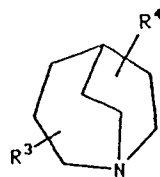
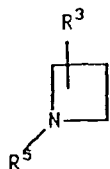
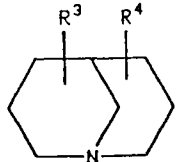
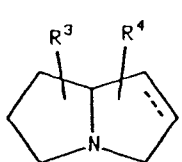
25



30



35



joissa katkoviiva merkitsee mahdollista kemiallista sidosta;

R^3 ja R^4 merkitsevät itsenäisesti vetyä, C_{1-4} -alkyyliä, C_{2-4} -alkenyyliä, C_{2-4} -alkinyyliä, halogeenia, C_{1-4} -alkoksia, hydroksia, karboksia tai C_{2-4} -alkoksikarbonyyliä; tai R_3 ja R_4 yhdessä merkitsevät karbonyyliä; ja R^5 merkitsee vetyä, bentsyyliä, C_{1-4} -alkyyliä, C_{2-4} -alkenyyliä tai C_{2-4} -alkinyyliä.

On täysin ymmärrettävää, että atsasyklisessä tai atsabisyklisessä renkaassa olevassa typpiatomissa on yksinäinen elektronipari.

On myös täysin ymmärrettävää, että R^3 - ja R^4 -substituentit voivat olla missä tahansa asemassa atsasyklisessä tai atsabisyklisessä rengassysteemissä; ja edelleen on täysin ymmärrettävää, että atsasyklisen tai atsabisyklisen rengassysteemin liitoskohta viisijäseniseen renkaaseen kaavassa I voi olla missä tahansa rengassysteemin asemassa.

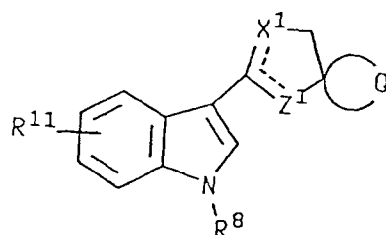
Sopiva R^3 -ryhmä on vety tai metyyli; ja R^4 on vety, C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyli tai hydroksi, ensisijaisesti metoksi, metyyli tai hydroksi. Ensisijaisesti toinen tai kumpikin R^3 - ja R^4 -ryhmistä on vety.

Sopiva atsasyklinen tai atsabisyklinen rengassysteemi on pyrrolidiini, piperidiini, tetrahydropyridiini, atsanorbornaani, kinuklidiini, isokinuklidiini, atsabisyklo[3,2,1]oktaani tai atsabisyklo[3,3,1]nonaani, joissa jokaisessa voi mahdollisesti olla substituenttina metyyli tai hydroksi.

Mainitut alkyyli-, alkenyyli- ja alkinyyli-ryhmät, koskien mitä tahansa edellä olevista kaavoista, voivat merkitä suora-ketjuisia, sivuketjuisia tai syklisiä ryhmiä. Täten, esimerkiksi, sopivia alkyyli-ryhmiä ovat metyyli, etyyli, n- tai isopropyyli, n-, sek.-, iso- tai tert.-butyyli, syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli, ja sykloalkyyli-alkyyli-ryhmät kuten

syklopropyyylimetyyli; sopivia alkenyyyliryhmiä ovat vi-
nyyli ja allyyli; ja sopivia alkinyyliryhmiä on propar-
gyyli.

Erästä tämän keksinnön piiriin sisältyvien yhdis-
teiden alaluokkaa esittää kaava III:



(III)

jossa R^8 , Q ja pisteviiva ovat edellä määriteltäviä;
 X^1 ja Z^1 itsenäisesti merkitsevät happea, rikkiä tai
typpeä; ja R^{11} merkitsee vetyä, hydroksia, C_{1-6} -alkyyliä,
 C_{1-6} -alkoksia, halogeenia, aminoa tai nitroa. Erityises-
ti, Q voi merkitä mahdollisesti substituoidun piperidii-
ni-, atsanorbornaani-, kinuklidiini-, 8-atsabisyklo-
[3,2,1]oktaani- tai 1-atsabisyklo[3,3,1]nonaani-rengas-
systeemin tähdettä, jossa edellä määriteltä R^5 -substitu-
entti, milloin se on läsnä, merkitsee sopivasti metyyliä
tai bentsyyliä.

Useimmissa tämän keksinnön yhdisteistä on aina-
kin yksi asymmetriakeskus ja usein useampia kuin yksi;
ja sen vuoksi ne voivat esiintyä sekä enantiomeereinä
että diastereoisomeereina. Erityisesti, ne yhdisteet,
joissa on epäsymmetrinen atsabisyklinen rengassysteemi,
voivat esiintyä ekso- ja endo-diastereoisomeereina.
On ymmärrettävää, että keksintö kattaa kaikki sellai-
set isomeerit ja niiden seokset.

Tämän keksinnön piiriin sisällytetään myös uusien
yhdisteiden suolat. On täysin ymmärrettävää, että lääk-
keessä käytettävien yhdisteiden suolat ovat toksittomia
farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Toiset suolat

Toiset suolat voivat, kuitenkin, olla käyttökelpoisia keksinnön yhdisteiden tai niiden toksittomien farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistuksessa. Happoadditosuoloja, esimerkiksi, voidaan muodostaa sekoittamalla yhdisteen liuosta farmaseuttisesti hyväksyttävän toksittoman hapon kuten kloorivetyhapon, fumaarihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, etikkahapon, sitruunahapon, viinihapon, hiilihapon tai fosforihapon liuoksen kanssa. Amiini-ryhmien suoloja voivat olla myös kvaternääriset ammoniumsuolat, joissa amino-typpiatomissa on alkyyli-, alkenyyli-, alkinyyli- tai aralkyyli-ryhmä. Kun uudessa yhdisteessä on karboksyylihappo-ryhmä, keksintö kattaa myös sen suolat, ensisijaisesti sen toksittomat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, kuten sen natrium-, kalium- ja kalsiumsuolat.

Spesifisiä tämän keksinnön yhdisteitä ovat:

$\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyκλο}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})$;

$\underline{8}\text{-metyyli-2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(8\text{-atsabisyκλο}\underline{3},\underline{2},\underline{1}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})$;

$\underline{8}\text{-bentsyyli-2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(8\text{-atsabisyκλο}\underline{3},\underline{2},\underline{1}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})$;

$\underline{2}'-(5\text{-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyκλο}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})$;

$\underline{8}\text{-metyyli-2}'-(5\text{-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(8\text{-atsabisyκλο}\underline{3},\underline{2},\underline{1}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})$;

$\underline{2}'(1\text{H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyκλο}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})$;

$\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyκλο}\underline{3},\underline{3},\underline{1}\text{-nonaani-4,5' (4'H)-oksatsoli})$;

$\underline{2}'-(1\text{-syklopropyyli-metyyli-1H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyκλο}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\text{-oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})$;

$\underline{2}'-(1\text{-etyyli-1H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyκλο}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})$;

$\underline{2}'-(5\text{-nitro-1H-indol-3-yyli})\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyκλο}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})$;

- $\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-metyylipiperi-}$
 $\text{diini-4,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo}\underline{2},\underline{2},\underline{1}\overline{7}\text{-}$
 $\text{heptaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 5 $\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-metyyli-1-atsoniabi-}$
 $\text{syklo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli})\text{jodidi};$
 $\underline{2}'-(\text{bentso(b)tiofen-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{-}$
 $\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(1\text{-propin-2-yyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo-}$
 10 $\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(1\text{-propen-2-yyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo-}$
 $\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(5\text{-amino-1-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabi-}$
 $\text{syklo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 15 $\underline{2}'-(2\text{-jodi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyk-}$
 $\text{lo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(1\text{H-indatsol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaa-}$
 $\text{ni-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(5\text{-nitro-1-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabi-}$
 20 $\text{syklo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(5\text{-metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabi-}$
 $\text{syklo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'-H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(5\text{-hydroksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsa-}$
 $\text{bisyklo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 25 $\underline{2}'-(1,5\text{-dimetyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo-}$
 $\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(1,7\text{-dimetyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo-}$
 $\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(8\text{-atsabisyklo-}$
 30 $\underline{3},\underline{2},\underline{1}\overline{7}\text{oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli});$
 $\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})\overline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo-}$
 $\underline{2},\underline{2},\underline{2}\overline{7}\text{oktaani-3,4' (5'H)-oksatsoli});$
 ja niiden suolat ja niiden lääke-esiasteet.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista yhdistelmää, joka sisältää keksinnön yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

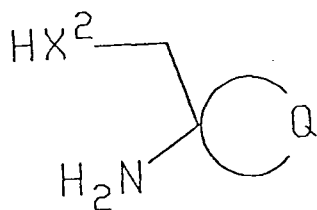
5 Keksinnön yhdisteitä voidaan antaa suun kautta, patenteraalisesti tai peräaukon kautta päivittäisenä annoksena noin 0,01 - 10 mg kehon painon kiloa kohden, ensisijaisesti noin 0,1 - 1 mg/kg ja voidaan antaa hoito-ohjeen mukaisesti 1 - 4 kertaa päivän aikana.

10 Tämän keksinnön farmaseuttiset seosmuodot ovat ensisijaisesti annosyksikköjen muodossa kuten tabletteina, pillereinä, kapseleina, jauheina, rakeina, steriileinä parenteraalisina liuoksina tai suspensioina, tai peräpuikkoina, annettaviksi suun kautta, parenteraalisesti tai peräaukon kautta. Kiinteiden yhdistelmien kuten tablettien valmistamiseksi pääasiallinen aktiivinen
15 aineosa sekoitetaan farmaseuttisen kantajan, esim. tavanomaisten tabletointi-aineosien kuten maissitärkkelyksen, laktoosin, ruukosokerin, sorbitolin, talkin, setariinihapon, magnesiumstearaatin, dikalsiumfosfaatin tai hartsi-
20 sien, ja muiden farmaseuttisten laimentimien, esim. veden kanssa, kiinteän esiseos-yhdistelmän muodostamiseksi, joka sisältää homogeenisena seoksena tämän keksinnön yhdistettä, tai sen toksitonta farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa. Viitattaessa näihin esiseos-yhdistelmiin
25 homogeenisina, sillä tarkoitetaan, että aktiivinen aineosa on dispergoitu tasaisesti läpi yhdistelmän siten, että yhdistelmä voidaan helposti jakaa osiin yhtä suuriksi tehoaviksi annosyksikkömuodoiksi kuten tableteiksi, pillereiksi ja kapseleiksi. Tämä kiinteä esiseos-yhdistelmä jaetaan sitten edellä selostetun tyyppisiksi annosyksikkömuodoiksi, jotka sisältävät 0,1 - noin 500 mg
30 tämän keksinnön aktiivista aineosaa. Uuden yhdistelmän tabletit tai pillerit voidaan pinnoittaa tai muokata muulla tavalla annosmuodon saamiseksi, joka mahdollistaa
35 pitkäaikaisen vaikutuksen tuoman edun. Esimerkiksi, tabletti tai pilleri voi sisältää sisempää annososaa ja

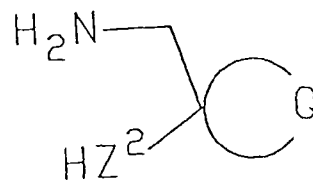
ulompaa annoskomponenttia, jälkimmäisen ollessa kuoren muodossa edellisen ympärillä. Nuc kaksi komponenttia voivat olla suolessa säilyvän kerroksen erottamia, joka toimii hajaantumisen estämiseksi mahassa ja mahdollistaa sisemmän komponentin kulkeutumisen vahingoittumattomana pohjukaissuoleen tai olemisen hitaasti vapautuvana. Sellaisten suolessa säilyvien kerrosten tai pinnoitteiden valmistamiseen voidaan käyttää erilaisia aineita, joita sellaisia aineita ovat muutamat polymeeriset hapot tai polymeeristen happojen seokset sellaisten aineiden kuten sellakan, setyylialkoholin ja selluloosa-asetatin kanssa.

Nestemäisiä muotoja, joissa tämän keksinnön uusia yhdistelmiä voi olla sekoitettuna annettaviksi suun kautta tai injektoimalla, ovat vesiliuokset, sopivasti maustetut siirapit, ja maustetut emulsiot syötäväksi kelpaavien öljyjen kuten puuvillasiemenöljyn, seesamiöljyn, kookospähkinäöljyn ja maapähkinäöljyn, samoin kuin eliksierien ja näiden kaltaisten farmaseuttisten väliaineiden kanssa. Vesisuspension valmistamiseen soveltuvia dispergointi- tai suspendointiaineita ovat synteettiset ja luonnon hartsit kuten tragantti, akaasia, alginaatti, dekstraani, natriumkarboksimeetyyliselluloosa, metyyyliselluloosa, polyvinyylipyrrolidoni ja gelatiini.

Tämän keksinnön oksatsoliini- ja tiatsoliini-yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmällä, joka on tunnettu siitä, että kaavan $A-CO_2H$ mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyisen johdannaisen annetaan reagoida joko kaavan IV tai kaavan V mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa:



(IV)



(V)

joissa X^2 ja Z^2 ovat happi tai rikki; ja A ja Q ovat edellä määriteltäjiä.

Sopivia hapon $A-CO_2H$ reaktiokykyisiä johdannaisia ovat esterit, esimerkiksi C_{1-4} -alkyyliesterit: tioesterit, 5 esimerkiksi pyridyyliesterit; happoanhydridit, esimerkiksi $(ACO)_2O$; happohaloidit, esimerkiksi happokloridit; ortoesterit; ja primääriset, sekundääriset ja tertiääriset amidit.

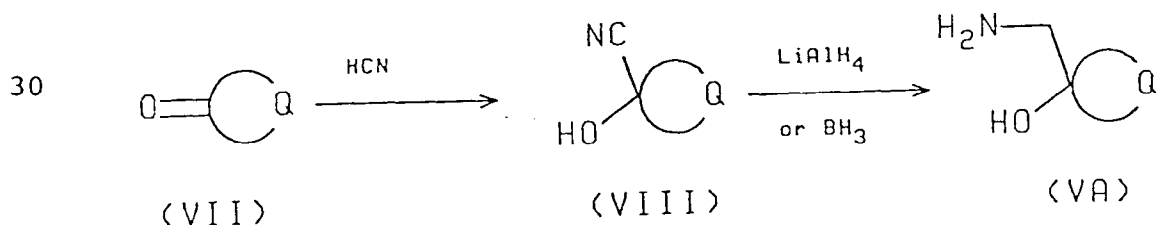
Ensisijainen hapon $A-CO_2H$ reaktiokykyinen johdannainen on iminoeetteri-johdannainen, jonka kaava VI on 10



jossa R on C_{1-4} -alkyyli.

20 Menetelmä suoritetaan tarkoituksenmukaisesti kondensoimalla lähtöaineita tionyylikloridin, fosforioksikloridin tai trifenyylifosfiini/dietyyli-atsodikarboksylaatin läsnä ollessa.

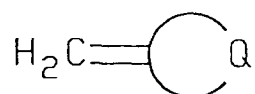
25 Kaavan V mukaista väliyhdistettä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi;



Keksinnön mukaisia oksataoliini-yhdisteitä voidaan vaihtoehtoisesti valmistaa antamalla sopivan oksiraanin reagoida nitriilin A-CN kanssa silikonitetrafluoridiki-
 kiihdyttimen läsnä ollessa kuten on selostettu julkai-
 5 sussa Heterocycles, 1988, 27, 2527.

Tämän keksinnön mukaisia isoksatsoliineja voidaan valmistaa antamalla kaavan $A-C\equiv N^+-O^-$ mukaisen nitriili-
 oksidin reagoida kaavan IX mukaisen alkeenin kanssa:

10

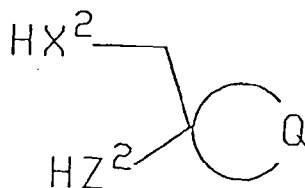


(IX)

15 jossa A ja Q ovat edellä määritellyjä. Nitriilioksidia itseään voidaan valmistaa antamalla kaavan $A-CH(=NOH)$ mukaisen oksiimin reagoida N-kloorisukkiini-imidin kans-
 sa, käsittelemällä sen jälkeen trietyyliamiinin kanssa.

Tämän keksinnön dioksolaaneja, oksatiolaaneja ja
 20 titiolaaneja voidaan valmistaa toisella kahdesta vaihto-
 ehtoisesta menetelmästä, riippuen heteroatomien orientoit-
 tumisesta suhteessa ryhmiin A ja Q. Toisena menetelmänä
 on kaavan $A-CHO$ mukaisen aldehydin reaktio kaavan X mukai-
 sen yhdisteen kanssa:

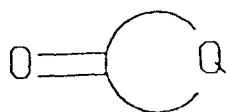
25



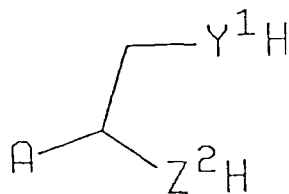
30

(X)

jossa x^2 ja z^2 itsenäisesti merkitsevät happea tai rik-
 kiä; ja A ja Q ovat edellä määritellyjä. Vaihtoehtoisesti
 menetelmänä on antaa kaavan VII mukaisen atsasyklisen
 tai atsabisyklisen ketonin reagoida kaavan XI mukaisen
 35 yhdisteen kanssa:



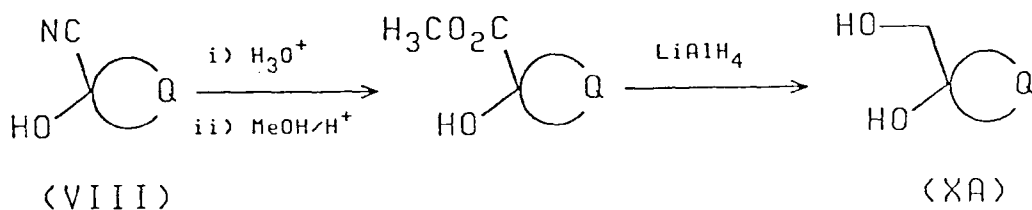
(VII)



(XI)

joissa Y^1 ja Z^2 itsenäisesti merkitsevät happea tai rikkiä; ja A ja Q ovat edellä määriteltäviä. Kumpikin reaktio suoritetaan sopivasti hapen läsnä ollessa inertissä liuottimessa kuten bentseenissä, toluenissa tai dioksaanissa.

Kaavan X mukaisen väliyhdisteen valmistusta yhdisteestä VIII kuvaa seuraava peräkkäisreaktio:



(VIII)

(XA)

Atsasyklisiä tai atsabisyklisiä johdannaisia VII ja IX voidaan saada alan tunnetuilla menetelmillä, erityisesti analogisin menetelmin, joita on selostettu EP-A-0239309:ssä.

Sen jälkeen kun mikä tahansa edellä selostetuista menetelmistä on tapahtunut täydellisesti, yksi substituentista voidaan muuttaa toiseksi. Esimerkiksi amino-ryhmä voidaan muuttaa klooriksi, tai ryhmäksi hydratsi, $-NHNH_2$, diatsonium-välittäjän kautta, $-N_2$. Samalla tavalla, kloori, substituentti voidaan muuttaa metoksi-ryhmäksi antamalla reaktion tapahtua nukleofiilisen ryhmän kuten metoksidin kanssa; alkoksikarbonyyli-ryhmät voidaan muuttaa, karboksidin kautta amino-substituentiksi,

-NH₂; ja metoksi voidaan muuttaa hydroksiksi käsittelemällä väkevän bromivetyhapon kanssa.

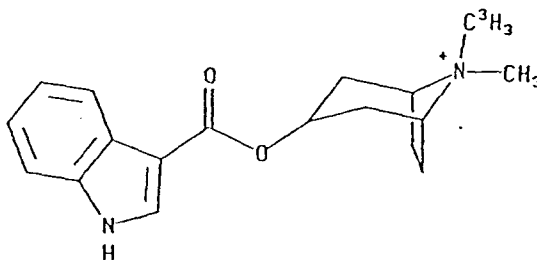
Missä tahansa edellä olevista reaktioista voi olla välttämätöntä ja/tai toivottavaa suojata mikä tahansa yhdisteiden aroista ryhmistä. Esimerkiksi, jos substituentteina ovat amino-, karboksi-, keto-, hydroksi- tai tioli-ryhmät, nämä voidaan suojata tavanomaiseen tapaan. Täten, sopivia hydroksi-ryhmien suojaryhmiä ovat silyyli-ryhmät kuten trimetyyllisilyyli tai t-butyylidimetyyli-silyyli; ja eetteröivät ryhmät kuten tetrahydropyranyyli; ja amino-ryhmien suojaryhmiä ovat bentsyylioksikarbonyyli ja t-butoksikarbonyyli. Keto-ryhmät voidaan suojata ke-
 5 taalin muodossa. Karboksiryhmät suojataan ensisijaisesti pelkistetyssä muodossa kuten vastaavasti suojattujen al-
 10 koholiensa muodossa, jotka voidaan sen jälkeen hapettaa, jolloin saadaan haluttu karboksiryhmä. Tioli-ryhmät voi-
 15 daan suojata muodostamalla disulfidi, joko tiolin itsen-
 sä kanssa tai toisen tiolin kanssa, jolloin muodostuu se-
 ka-disulfidi. Suojaavat ryhmät voidaan poistaa missä ta-
 20 hansa sopivassa halutun yhdisteen synteesivaiheessa ta-
 vanomaisten menetelmien mukaisesti.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden oksennuksen
 25 vastainen aktiivisuus voidaan arvioida Bezold-Jarisch-
 testin avulla (Nature, 1985, 316, 126), tai tuskan vas-
 taisuuteen eläin-malleilla (katso, esimerkiksi, Br. J.
 Pharmac., 1988, 93, 985), jakomielitaudin vastaisuuteen
 (katso, esimerkiksi, Eur. J. Pharmac., 1987, 138, 303)
 30 tai tajunnan sisällön vastaisuuteen (passiivinen välttä-
 mis-testi).

Tietyt tämän keksinnön yhdisteet vaikuttavat 5-HT₃-
 reseptoreihin ja tämän voidaan katsoa johtuvan, kokonaan
 tai osittain, näiden yhdisteiden farmakologisesta aktii-
 35 visuudesta. Keksinnön yhdisteiden 5-HT₅-sitoutuminen

kokeiltiin käyttämällä kirjallisuudessa selostettua protokollaa (Nature, 1987, 330, 716), mutta sen sijaan et-
 tä olisi käytetty siinä selostettua yhdistettä GR-65640,
 radioligandina käytettiin kaavan XII mukaista ^3H -metyloitua
 kvaternääristä johdannasta:

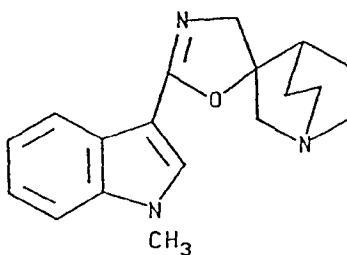


(XII)

Kaikkien esimerkkien yhdisteiden affiniteettia
 5-HT₃-reseptoriin osoittaa K_i (dissosiaatiovakio radiolo-
 gandin siirtymisen osalta) paremmin kuin 100 nM.

Esimerkki 1

/2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7spiro(1-atsabisyklo-
/2,2,2-oktaani-3,5'(4'H))-oksatsoli)-dihydrokloridi-
hydraatti



(a) Metyyli-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hyd-
rokloridi

Kuivaa kloorivetykaasua johdettiin kuplina liuoksen
 läpi, jossa oli 1-metyyli-1H-indoli-3-nitriiliä (1,7 g)
 kuivassa metanolissa (30 ml). Seoksen oltua paikoillaan
 huoneen lämpötilassa 24 tuntia, kuivan eetterin lisäämi-
 nen antoi otsikon yhdistettä värittöminä neulasina (1,8 g),

sp. 156-8°C (haj.); δ_H (360 MHz, DMSO- d_6), 3,9 (3H, s. NCH_3), 4,3 (3H, s. OCH_3), 7,3 (1H, dt, $J = 7,4$ ja 1,2 Hz, CH), 7,4 (1H, dt, $J = 8,2$ ja 1,6 Hz, CH),
 5 7,7 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, CH), 7,9 (1H, dd, $J = 6,7$ ja 1,1 Hz, CH), 9,0 (1H, s, CH); m/z 188 (M^+).

(b) 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo[2,2,2]-oktaanidihydrokloridi

10 Liuosta, jossa oli litiumaluminiumhydridiä (1,0 mol. liuosta tetrahydrofuraanissa, 10 ml) tetrahydrofuraanis-
 sa (20 ml), lämmitettiin typen suojaaman kiehua ja lisättiin annoksittain 3-syano-3-hydroksi-1-atsabisyk-
 lo[2,2,2]oktaania (1,2 g). 30 minuutin kiehuuttamisen
 15 jälkeen seos jäädytettiin ja lisättiin vettä (0,38 ml) ja sen jälkeen 15 %:sta natriumhydroksidiliuosta (0,38 ml) ja vettä (1,14 ml). Sakka suodatettiin erilleen ja emä-
 liuos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotet-
 tiin kloorivedyn metanoliliuokseen ja seoksen ollessa
 20 paikoillaan, saatiin värittömiä neulasia (0,25 g),
 sp. 318-320°C;

δ_H (360 MHz, D_2O), 1,9 - 2,0 (2H, m, CH_2),
 2,0 - 2,1 (1H, m, CHH), 2,2 - 2,4 (2H, m, 4CH
 25 CHH), 3,2 - 3,4 (8H, m, 4 x NCH_2); m/z 157 ($M + H$)⁺.

(c) [2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7]spiro(-atsabisyklo-
 [2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli),dihydrokloridi-
 hydraatti

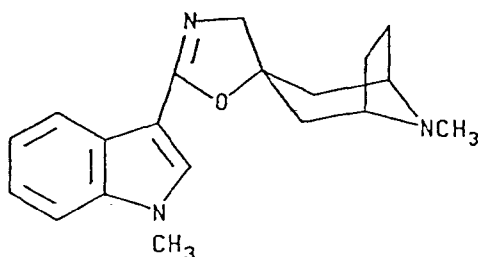
30 Metyyli-(1-meyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydro-
 kloridia (0,47 g) ja 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsa-
 bisyklo[2,2,2]oktaania (0,33 g, 2 mmoolia) lämmitettiin
 typen suojaamana kiehuavassa metanolissa (25 ml) 2 tun-
 tia ja annettiin jäähtyä. Vakuuissa kuiviin haihdutta-
 35 misen jälkeen jäännös liuotettiin 2-norm. kloorivety-
 happoon. Liuos pestiin dikloorimetaanilla, joka oli tehty

emäksiseksi kaliumkarbonaatilla, ja uutettiin dikloori-
metaanilla. Uute pestiin (vedellä), kuivattiin (MgSO_4)
ja liuottimet haihdutettiin pois vakuuissa. Jällelle
jäänyt kiinteä aine liuotettiin metanoliin ja lisättiin
5 kloorivedyn metanoliliuosta, jolloin saatiin otsikon
yhdistettä värittöminä kiteinä (0,14 g), sp. $262-3^\circ\text{C}$
Saatu: C, 55,94; H, 6,29; N, 10,76; Cl.

18,39; $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ edellyttää C, 55,96; H,
6,52; N, 10,88; Cl, 18,35%; δ_{H} (360 MHz, D_2O),
10 2,00 - 2,30 (3H, m, CH_2 + CHH) 2,46 - 2,56 (1H, m,
 CHH), 2,70 - 2,74 (1H, m, CH), 3,42 - 3,48 (2H, m,
 CH_2), 3,54 - 3,70 (2H, m, CH_2), 3,84 (1H, dd, J =
15,0 ja 2,1 Hz, CHH), 3,96 (3H, s, NCH_3), 4,09 (1H,
d, J = 14,9 Hz, CHH), 4,18 (1H, d, J = 12,3 Hz, CHH),
15 4,46 (1H, d, J = 12,3 Hz, CHH), 7,46 (1H, dt, J = 7,4
ja 1,2 Hz, CH), 7,51 (1H, dt, J = 7,2 ja 1,3 Hz, CH),
7,67 (1H, dd, J = 7,0 ja 0,8 Hz, CH), 7,93 (1H, dd, J
= 7,2 ja 1,6 Hz, CH) 8,34 (1H, s, CH); m/z 295 (M^+).

Esimerkki 2

/8-metyyli-2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7-spiro(8-
atsabisyklo[3,2,1]oktaani-3,5'-(4'H)oksatsoli, dihyd-
rokloridi-hydraatti (isomeeri 1)



Noudattamalla esimerkin 1c menetelmää metyyli-(1-
metyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridista
35 (0,83 g, 2,7 mmoolia) ja 3 α -aminometyyli-3 β -hydroksi-

8-metyyli-8-atsabisyklo[3,2,1]oktaanista (0,63 g, 3,7 mmoolia) saatiin otsikon yhdistettä (0,25 g), sp. 252-3°C.

Saatu: C, 57,21; H, 6,39; N, 10,53; Cl, 18,23;

5 $C_{19}H_{23}N_3 \cdot 0.2HCl \cdot H_2O$ edellyttää C, 57,00; H,

6,79; N, 10,50; Cl, 17,71%; δ_H (360 MHz, D_2O),

2,18 - 2,28 (2H, m, CH_2), 2,44 - 2,50 (2H, m,

CH_2), 2,71 (2H, d, $J = 13,5$ Hz, CH_2), 2,79 (2H,

10 dd, $J = 15,3$ ja $3,2$ Hz, CH_2), 2,90 ja 3,18 (3H, s,

NCH_3), 3,96 (3H, s, NCH_3), 4,16 - 4,22 (2H, m, 2

x CH), 4,44 (2H, s, $-NCH_2-$), 7,46 (1H, dt, $J = 7,3$

ja $1,3$ Hz, CH), 7,50 (1H, dt, $J = 7,7$ ja $1,3$ Hz, CH),

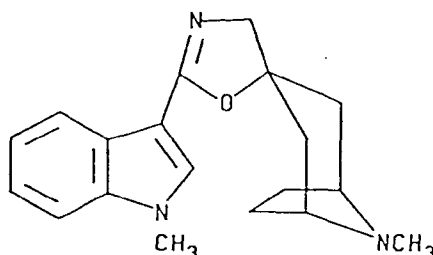
7,66 (1H, d, $J = 7,4$, CH), 7,97 (1H, dd, $J = 8,3$ ja

15 1,3), 8,32 (1H, s, CH); m/z 309 (M^+ vapaa emäs).

Esimerkki 3

8-metyyli-[2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7spiro(8-atsabisyklo[3,2,1]oktaani-3,5'(4'H)oksatsoli)diokso-

20 laatti (isomeeri 2)



(a) 3β-aminometyyli-3α-hydroksi-8-metyyli-8-atsabisyklo-

30 [3,2,1]oktaani-dihydrokloridi

Seosta, jossa oli 8-metyyli-8-atsabisyklo[3,2,1]oktan-3-onia (4,75 g), trimetyylisilyylisyanidia (5,63 ml) ja sinkkijodidia (0,3 g), lämmitettiin typen suojaamana kuivassa dikloorimetaanissa (30 ml) kiehuaen 24 tun-

35 tia. Vakuumissa kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännös

liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (20 ml) typen suojaamana. Tähän lisättiin 1,0 mol. litiumaluminiumhydridin tetrahydrofuraani-liuosta (34 ml) ja reaktio-
seosta lämmitettiin kiehua 30 minuuttia, ja sitten
5 jäähdytettiin jää/vesi-seoksessa. Lisättiin vettä, (1,3 ml) ja sen jälkeen 15 %:sta natriumhydroksidiliuosta (1,3 ml) ja vettä (3,9 ml). Sakka suodatettiin erilleen ja emäliuos haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Lisättiin kloorivedyn metanoliliuosta ja eetteriä, jolloin saatiin seoksena suhteessa 1:1 3 α -aminometyyli-3 β -hydroksi-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-dihydrokloridia ja 3 β -aminometyyli-3 α -hydroksi-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-dihydrokloridia (3,7 g). Fraktiokiteyttämällä metanolista saatiin 3 β -aminometyyli-
10 3 α -hydroksi-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-dihydrokloridia.

δ_H (360 MHz, D₂O), 2,13 - 2,24 (4H, m, 2 x CH₂), 2,26 - 2,32 (2H, m, CH₂), 2,36 - 2,46 (2H, m, CH₂), 2,81 (3H, s, NCH₃), 3,00 (2H, s, CH₂NH₂), 3,90 - 4,01 (2H, m, 2 x C-H).

(b) 8-metyyli-2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)spiro(8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-dioksalaatti

Noudattamalla esimerkin 1c menetelmää 3 β -aminometyyli-3 α -hydroksi-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaanis-
25 ta (0,25 g) ja metyyli-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridista (0,33 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,25 g) vapaana emäksenä. Tämä liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin oksaalihapon eetteriliuoksen kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä, sp. 209-210°C.
30 Saatu: C, 56,17; H, 5,62; N, 8,54;

C₁₉H₂₃N₃O. 2(CO₂H)₂ C, 56,44; H, 5,56; N, 8,58%; δ_H (360 MHz, D₂O), 2,50 - 2,72 (6H, m, 3 x CH₂), 2,80 (2H, d, J = 16,5 Hz, CH₂),

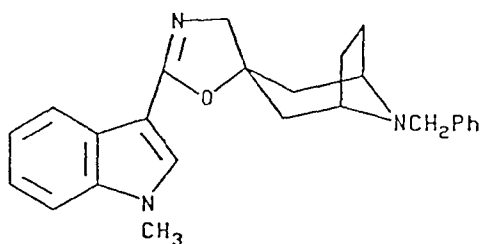
35

2,91 ja 3,05 (3H, s, NCH₃), 3,97 (3H, s, NCH₃),
 4,08 (2H, s, -NCH₂-), 4,10 - 4,18 (2H, m, 2 x CH),
 7,48 (1H, t, J = 6,0Hz, CH), 7,52 (1H, t, J = 7,2,
 CH), 7,69 (1H, d, J = 7,4Hz, CH), 7,92 (1H, dd, J =
 5 6,7 ja 1,6Hz, CH), 8,37 (1H, s, CH); m/z 309 (M⁺,
 vapaa emäs).

Esimerkki 4

10 8-bentsyyli-2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7-spiro(8-atsa-
 bisyklo[3,2,1]oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi

15



20 (a) 3 α -aminometyyli-3 β -hydroksi-8-bentssyyli-8-atsabisyk-
 lo[3,2,1]oktaani-dihydrokloridi

Noudattamalla esimerkin 1b menetelmää, pelkistä-
 mällä suhteessa 1:1 3 α -syaano-3 -hydroksi-8-bentsyyli-8-
 atsabisyklo[3,2,1]oktaanin ja 3 β -syaano-3 α -hydroksi-8-
 25 bentsyyli-8-atsabisyklo[3,2,1]oktaanin seosta (1,5 g),
 saatiin tuotteiden seosta. Puhdistamalla kromatografio-
 malla silikageelillä eluoimalla seoksen dikloorimetaani-
 /MeOH/NH₄OH saatiin haluttua tuotetta (0,4 g). Käsitte-
 lemällä aminoalkoholin metanoliliuosta kloorivedyn
 30 metanoliliuoksen kanssa saatiin otsikon yhdistettä,
 sp. 276-278:

Saatu: C, 56,20; H, 7,44; N, 8,67; Cl, 22,10;

C₁₅H₂₂N₂O·2HCl edellyttää C, 56,43; H, 7,58; N,

8,77; Cl, 22,21%; δ_H (360 MHz, D₂O), 2,04 -

35 2,12 (2H, m, CH₂), 2,17 - 2,34 (4H, m, 2 x CH₂),

2,42 - 2,56 (2H, m, CH₂) 3,29 (2H, s, CH₂NH₂),
 4,00 - 4,08 (2H, m, 2 x CH), 4,28 (2H, bs, CH₂Ph),
 7,55 (5H, s, 5 x CH); m/z 247 (M + H)⁺.

- 5 (b) 8-bentsyyli-2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7-spiro-
(8-atsabisyklo[3,2,1]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-
dihydrokloridihydraatti

Noudattamalla esimerkin 1c menetelmää metyyli-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridista (0,37 g,
 10 1,65 mmoolia) ja 3α-amino-metyyli-3β-hydroksi-8-bentsyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaanista (0,40 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,15 g), sp. 179-180°C (haj.).
 Saatu: C, 61,11; H, 6,66; N, 8,45; Cl, 14,14;
 C₂₅H₂₇N₃O·2HCl·H₂O edellyttää C, 60,73; H,
 15 6,73; N, 8,50; Cl, 14,34%; δ_H (360 MHz, D₂O)
 2,22 - 2,34 (2H, m, CH₂), 2,50 - 2,80 (6H, m, 3 x CH₂), 3,94 (3H, s, NCH₃), 4,18 - 4,25 (2H, m, 2 x CH), 4,30 - 4,37 (1,5H, bs, CH₂Ph), 4,43 (2H, s, -NCH₂-), 7,42 - 7,52 (2H, m, 2 x CH), 7,52 - 7,62
 20 (5H, m, 5 x CH), 7,65 (1H, d, J = 7,6Hz, CH), 7,94 (1H, d, J = 7,6Hz, CH), 8,30 (1H, s, CH); m/z 386 (M + H)⁺.

Esimerkki 5

- 25 2'-(5-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7-spiro(1-atsa-
bisyklo[2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)oksatsoli)di-oksalaatti-
dihydraatti

- a) Metyyli-(5-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imi-
daattihydrokloridi

30 Noudattamalla esimerkissä 1a selostettua menetelmää 5-fluori-1-metyyli-1H-indoli-3-nitriilistä (0,9 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,9 g), sp. 159-160°C.
 Saatu: C, 54,23; H, 5,04; N, 11,53. C₁₁H₁₁FN₂O edellyttää

C, 54,44; H, 4,91; N, 11,54%; δ_H (360MHz, D_2O) 3,95 (3H, s, NMe), 4,3 (3H, s, OMe), 7,26 (1H, dt, J = 9,2Hz, 2,6Hz, CH), 7,69-7,75 (2H, m, 2 x CH), 8,93 (1H, s, CH); m/z 206 (M^+).

- 5 b) $\bar{2}'$ -(5-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\bar{7}$ spiro(1-atsanosisyklo $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaani-3,55(4'H)oksatsoli)-dioksalaatti-dihydraatti

Noudattamalla esimerkissä 1c selostettua menetelmää metyyli-(5-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridista (0,24 g) ja 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisisyklo $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaanista (0,16 g) saatiin metanolissa (20 ml) otsikon yhdistettä (100 mg); sp. 175-178°C;

15 Saatu: C, 50,18; H, 5,02; N, 7,81 $C_{18}H_{20}FN_3O_{0.2}$ (CO_2H) $_2 \cdot 2H_2O$ edellyttää C, 49,91; H, 5,33; N, 7,94%; δ_H (360MHz, D_2O) 2,0-2,6 (4H, m, 2 x CH_2), 2,76 (1H, m, CH), 3,4-3,68 (4H, m, 2 x CH_2N), 3,85 (1H, dd, J = 16,8Hz, 1,8Hz, $CHHN$), 3,96 (3H, s, NMe), 4,12 (1H, d, J = 16,8Hz, $CHHN$), 4,20 (1H, d, J = 12Hz, $CHHN$), 4,49 (1H, d, J = 12Hz, $CHHN$), 7,27 (1H, dt, J = 9,3Hz, 2,5Hz, CH), 7,59 (1H, dd, J = 9,3Hz, 2,5Hz, CH), 7,64 (1H, dd, J = 9,4Hz, 2,4Hz, CH), 8,41 (1H, s, CH); m/z 313 (M^+ , vapaa emäs).

25

Esimerkki 6

$\bar{8}$ -metyyli-2'-(5-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\bar{7}$ spiro(8-atsabisisyklo $\bar{3},2,1\bar{7}$ oktaani-3,5'(4'H)oksatsoli)-dioksalaatti-hemihydraatti (isomeeri 1) ja $\bar{8}$ -metyyli-2'-(5'-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\bar{7}$ spiro(8-atsabisisyklo $\bar{3},2,1\bar{7}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli) dioksalaatti-hemihydraatti (isomeeri 2)

Noudattamalla esimerkissä 1c selostettua menetelmää metyyli-(5-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridista (0,48 g) ja 3-aminometyyli-3-

35

hydroksi-8-metyyli-8-atsabisyklo[3,2,1]oktaanista
(0,34 g) saatiin metanolissa (20 ml) otsikon yhdistei-
tä (isomeeria 1) (40 mg), sp. 125-128°C.

Saatu: C, 53,09; H, 4,96; N,

- 5 8,04. $C_{21}H_{24}FN_3O_9 \cdot 0,5H_2O$ edellyttää C, 53,49;
H, 5,27; N, 8,14%; δ_H (360MHz, D_2O) 2,17-2,50
(4H, m, 2 x CH_2), 2,71 (2H, d, J = 15Hz, CH_2),
2,79 (2H, dd, J = 18Hz, 3,5Hz, CH_2), 2,89 (3H, s,
NMe), 3,95 (3H, s, NMe), 4,14-4,22 (2H, m, 2 x CHN),
10 4,44 (2H, s, CH_2), 7,25 (1H, dt, J = 10Hz, 3Hz,
CH), 7,6-7,65 (2H, m, 2 x CH), 8,36 (1H, s, CH); m/z
327 (M^+ , vapaa emäs); ja (isomeeria 2) (0,26g), s.p.
185-186°C. Saatu C, 53,18; H, 5,52; N, 7,83
15 $C_{21}H_{21}FN_3O_9 \cdot 0,5H_2O$ edellyttää C, 53,48; H,
5,27; N, 8,14%; δ_H (360MHz, D_2O) 2,5-2,8 (8H,
m, 4 x CH_2), 2,91 (3H, s, NCH_3), 3,96 (3H, s,
NMe), 4,08 (2H, s, CH_2), 4,10-4,18 (2H, m, 2 x
CHN), 7,27 (1H, dt, J = 9,3Hz, 2,4, CH), 7,5-7,65
20 (2H, m, 2 x CH), 8,38 (1H, s, CH); m/z 327 (M^+ ,
vapaa emäs).

Esimerkki 7

- 25 [2'-(1H-indol-3-yyli)-7spiro(1-atsabisyklo[2,2,2]oktaa-
ni-3,5'(4'H)oksatsoli)-dihydrokloridi-seskvihydraatti

a) Metyyli-(1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridi

- Noudattamalla esimerkissä 1a selostettua menetel-
mää 1H-indoli-3-mitriilistä (2,0 g) saatiin otsikon
yhdistettä (1,8 g), sp. 165-167°C (hajoten).
30 δ_H (360MHz, DMSO- d_6), 4,30 (3H, s, OMe), 7,26-7,33
(2H, m, 2 x CH), 7,6 (1H, dd, J = 6,0Hz, 1,6Hz, CH),
7,93 (1H, dd, J = 8,4Hz, 2,0Hz, CH), 8,9 (1H, d, J =
2Hz, CH), 10,4, 11,4 (2H, 2 x bs, 2 x NH); m/z 174
(M^+ , vapaa emäs), 143 (100, M^+ -OMe).

b) $\bar{2}'$ -(1H-indol-3-yyli)- $\bar{7}$ spiro (1-atsabisyklo $\bar{2},2,\bar{2}$ -
oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi-sesкви-
hydraatti

Noudattamalla esimerkissä 1c selostettua menetel-
mää metyyli-(1H-indol-3-yyli) imidaatista (0,67 g) ja
3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo $\bar{2},2,\bar{2}$ oktaanis-
ta (0,5 g) saatiin metanolissa (70 ml) otsikon yhdis-
tettä (1,0 g); sp. 220-222°C. Saatu: C, 52,72; H, 6,34; N,
10,91 $C_{17}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1,5H_2O$ edellyttää C,
53,04; H, 6,31; N, 10,92%; δ_H (360MHz, D_2O)
2,0-2,58 (4H, m, 2 x CH_2), 2,78 (1H, m, CH),
3,4-3,5 (2H, m, CH_2N), 3,56-3,72 (2H, m, CH_2N),
3,86 (1H, dd, J = 15Hz, 2Hz, $CHHN$), 4,13 (1H, d, J =
15Hz, $CHHN$), 4,22 (1H, d, J = 12Hz, $CHHN$), 4,50 (1H,
d, J = 12Hz, $CHHN$), 7,4-7,48 (2H, m, 2 x CH), 7,7
(1H, m, CH), 7,95 (1H, m, CH), 8,48 (1H, s, CH); m/z
281 (M^+ , vapaa emäs).

Esimerkki 8

$\bar{2}'$ -(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\bar{7}$ spiro(1-atsabisyklo-
 $\bar{3},3,\bar{1}$ nonaani-4,5'(4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi
a) 1-karbometoksietyyli-3-karboetoksietyyli-piperidiini
Liuosta, jossa oli etyyli-epikotaattia (51 g)
tolueenissa (50 ml), lisättiin tiputtamalla lietteeseen,
jossa oli vedetöntä kaliumkarbonaattia (89 g) toluee-
nissa (200 ml) ja sekoitettiin 15 minuuttia. Lisättiin
tiputtamalla liuos, jossa oli etyyli-3-bromipropionaat-
tia (58,6 g) tolueenissa (50 ml) ja reaktioseosta läm-
mitettiin kiehua 3 tuntia lisäyksen päätyttyä. Sit-
ten seos jäähdytettiin ja tolueeni dekantoitettiin pois.
Jällelle jäänyttä tolueenia ja epäorgaanista ainesta
sekoitettiin veden (300 ml) kanssa ja uutettiin diklooo-
rimetaanilla (3 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset ker-
rokset kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja haihdutettiin
kuiviin keltaiseksi öljyksi (70 g).

δ_H (360MHz, $CDCl_3$), 1,25 (6H, 2 x t, $J = 7,2$ Hz ja $J = 7,2$ Hz, 2 x CH_3), 1,4-1,9 (4H, m, 2 x CH_2), 2,0-2,1 (1H, m, CH), 2,2 (1H, m, $NCHH$), 2,5 (2H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2CO), 2,55 (1H, m, $NCHH$), 2,70 (2H, t, $J = 7,3$ Hz, NCH_2), 2,75 (1H, m, $NCHH$), 2,95 (1H, br d, $NCHH$), 4,1 (4H, 2 x q, $J = 7,1$ Hz ja $J = 7,1$ Hz, 2 x OCH_2); m/z 258 ($M^+ + H$, 40%).

b) 1-atsabisyklo[3,3,1]nonan-4-oni

10 Seosta, jossa oli vedetöntä kalium-t-butylaattia (45,8 g) kuivassa tolueenissa (1,0 dm³), lämmitettiin kiehattaen ja 2 tunnin aikana lisättiin 1-karboetoksietyyli-3-karboetoksietyylipiperidiiniä (35,0 g) tolueenissa (250 ml). Kiehattamista jatkettiin edelleen 4 tun-

15 tia ennen kuin jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja lisättiin väkevää kloorivetyhappoa (300 ml). Seosta sekoitettiin tunnin ajan, sitten orgaaninen kerros erotettiin ja uutettiin väkevällä kloorivetyhapolla (225 ml x 4). Yhdistettyjä happouutteita lämmitettiin

20 kiehattaen 16 tuntia, tehtiin sitten emäksiseksi pH-arvoon 10 kaliumkarbonaatilla ja uutettiin kloorifenyyllillä (300 ml x 6). Yhdistetyt orgaanisist uutteet kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin vakuumissa oranssin-

25 väriseksi puolikiinteäksi aineeksi (9,7 g). Tämä puhdistettiin kromatografioimalla (Alumina grade III), gradientti-eluoimalla seoksien 3 - 10 % metanolia etyyliasetaatissa. Otsikon yhdiste eristettiin vaalean-

30 oranssin värisenä puolikiinteänä aineena (3,5 g). δ_H (360MHz, $CDCl_3$), 1,55 (1H, m, CHH), 1,7-1,8 (1H, m, CHH), 1,95 (2H, m, CH_2), 2,4 (1H, s, CH), 2,55 (2H, m, CH_2CO), 3,1-3,4 (6H, m, 3 x CH_2N); m/z 139 (M^+) (100%).

c) 4-aminometyyli-4-hydroksi-1-atsabisyklo[3,3,1]nonaani

Trimetyylisyanidia (3 ml) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1-atsabisyklo[3,3,1]-nonan-4-onia (2,5 g) ja sinkkijodidia (0,15 g) kuivassa dikloorimetaanissa (20 ml) ja saatua seosta lämmitettiin kiehua 4 tuntia. Seos jäädytettiin ja liuotin poistettiin vakuuissa; jäännös liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (20 ml) ja jäädytettiin 0°C:seen. Sitten lisättiin liuos, jossa oli litiumaluminiumhydridiä tetrahydrofuraanissa (18 ml 1,0-mol. liuosta) ja saatua liuosta sekoitettiin yön ajan huoneen lämpötilassa. Sitten lisättiin vettä (0,7 ml), sen jälkeen 15 %:sta natriumhydroksidia (vesiliuos) (0,7 ml) ja vettä (2,1 ml) ja sakka poistettiin suodattamalla. Haihduttamalla suodos kuiviin saatiin otsikon yhdistettä (2,2 g); δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 1,2-1,3 (2H, m, CH_2), 1,34 (1H, m, CHH), 1,41 (1H, m, CHH), 1,6 (2H, m, CH_2), 1,7-1,74 (1H, m, CHH), 1,76-1,91 (2H, m, CH_2), 2,11-2,16 (1H, m, CHH), 2,67-3,18 (8H, m); m/z 170 (M^+).

d) [2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-]spiro(1-atsabisyklo[3,3,1]nonaani-4,5'(4'H)-oksatsoli-dihydrokloridi

Noudattamalla esimerkissä 1c selostettua menetelmää metyyli-(1-metyyli-indol-3-yyli)imidaatista (2,65 g) ja 4-aminometyyli-4-hydroksi-1-atsabisyklo[3,3,1]nonaanista (2,0 g) saatiin metanolissa (150 ml) otsikon yhdistettä (0,7 g), sp. 257-259°C. Saatu: C, 59,17; H, 6,55; N, 10,84. $C_{19}H_{23}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0,25 H_2O$ edellyttää C, 58,99; H, 6,64; N, 10,86%; δ_H (360MHz, D_2O) 2,02-2,16 (2H, m, CH_2), 2,42-2,58 (2H, m, CH_2), 2,72 (1H, m, CH), 3,02 (1H, dt, J = 14Hz, 7,4Hz, CHH), 3,48 (1H, d, J = 14Hz, CHH), 3,6-3,8 (5H, m), 3,98 (3H, s, NMe), 4,19 (1H, d, J = 11,3Hz, CHH), 4,29 (1H, d, J = 11,3Hz, CHH), 7,4-7,5 (2H, m, H-5, H-6), 7,68 (1H, d, J = 7Hz, H-7), 7,99 (1H, d, J = 7Hz, H-4), 8,39 (1H, s, H-2); m/z 309 (M^+ , vapaa emäs).

Esimerkki 9

/2'-(1-syklopropyyylimetyyli-1H-indol-3-yyli/spiro(1-at-sabisyklo/2,2,2/oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi-hydraatti

5 a) 1-syklopropyyylimetyyli-1H-indoli-3-karboksylihappo

Jauhettua natriumhydroksidia (10 g) lisättiin varovaisesti sekoitettuun liuokseen, jossa oli indoli-3-karboksylihappoa (5 g) ja (bromimeytyli)syklopropania (10 g) kuivassa asetonissa (50 ml). Seosta sekoitettiin 10 24 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten laimennettiin vedellä (250 ml) ja pestiin dikloorimetaanilla (2 x 100 ml). Vesifaasi tehtiin happameksi pH-arvoon 2 ja sakka eristettiin ja kuivattiin (6,3 g), sp. 157°C;

15 δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 0,02-0,04 (2H, m, CH_2), 0,18-0,28 (2H, m, CH_2), 0,83-0,89 (1H, m, CH), 3,57 (2H, d, J = 7Hz, NCH_2), 6,7-6,8 (2H, m, H-5, H-6), 6,9 (1H, d, J = 7Hz, H-7), 7,55 (1H, s, H-2), 7,72 (1H, d, J = 7Hz, H-4); m/z 215 (M^+ , 100%), 174 (60), 144 (40).

20

b) 1-syklopropyyylimetyyli-1H-indoli-3-karboksiamidi

Oksalyylikloridia (3,7 g) lisättiin hitaasti sekoitettuun liuokseen, jossa oli karboksylihappoa (6,3 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) 0°C:ssa. 25 Saatua punaista liuosta sekoitettiin sitten yön ajan huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutettiin pois vakuumis- ja jäännös liuotettiin kuivaan dikloorietaaniin (50 ml); liuoksen läpi johdettiin kuplina ammoniakkia tunnin ajan ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 12 tuntia. Liuotin haihdutettiin pois vakuumis- ja 30 jäännöstä trituroitiin veden, sitten eetterin kanssa ja kuivattiin sp. 170°C;

5 δ_H (60MHz, $CDCl_3$) 0,38-0,42 (2H, m, CH_2), 0,53-0,58 (2H, m, CH_2), 0,85-0,89 (1H, m, CH), 4,05 (2H, d, J = 7Hz, NCH_2), 7,09-7,20 (2H, m, H-5, H-6), 7,54 (1H, d, J = 7Hz, H-7), 8,11 (1H, s, H-2), 8,14 (2H, d, J = 6, H-4); m/z 214 (M^+ , 100%), 143 (50), 161 (30).

c) 1-syklopropyylimetyyli-1H-indoli-3-nitriili

10 Trifluorietikkahappoanhydridiä (19,5 g) lisättiin tiputtamalla jäähdytettyyn (0°C), sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1-syklopropyylimetyyli-1H-indoli-3-karboksiamidia (5 g) dioksaanissa (200 ml) ja trietyyliamiinia (18 g). Lisäyksen jälkeen seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia, seos laimennettiin dikloorimetaanilla (200 ml) ja pestiin vedellä (3 x 100 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa silikageelillä eluoimalla dikloorimetaanilla, jolloin saatiin väritöntä öljyä (5 g);

15 δ_H ($CDCl_3$, 60MHz) 0,3-0,6 (4H, m, 2 x CH_2), 0,9 (1H, m, CH), 4,0 (2H, d, J = 7, CH_2), 7,0-7,7 (5H, m); ν_{max} 2210 (C≡N).

20

25 d) Metyyli-1-syklopropyylimetyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti

Noudattamalla esimerkissä 1a selostettua menetelmää 1-syklopropyylimetyyli-1H-indoli-3-nitriilistä (1 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,8 g), sp. 131°C;

30 δ (360MHz, DMSO- d_6) 0,4-0,6 (4H, m, 2 x CH_2) 1,29-1,34 (1H, m, CH), 4,15 (2H, d, J = 7Hz, NCH_2), 4,30 (3H, s, OMe), 7,32-7,38 (2H, m, H-5, H-6), 7,74 (1H, d, J = 7Hz, H-4), 7,96 (1H, d, J = 7, H-7), 9,17 (1H, s, H-2); m/z 264 (M^+).

35

e) $\bar{2}'$ -(1-syklopropyyylimetyyli-1H-indol-3-yyli) $\bar{7}$ spiro(1-atsabisyklo/ $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi-dihydraatti

5 Noudattamalla esimerkissä 1c selostettua menetelmää metyyli-(1-syklopropyyylimetyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridin (0,5 g) ja 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo/ $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaanin (0,5 g annettiin reagoi-da metanolissa (20 ml) ja saatiin otsikon yhdistettä (0,5 g); sp. 199°C; Saatu C, 57,02; H, 7,01; N, 9,35. $C_{21}H_{31}N_3O_3Cl_2$ edellyttää C, 56,76; H, 7,03; N, 9,46%; δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 0,44-0,48 (2H, m, CH_2), 0,66-0,71 (2H, m, CH_2), 1,39-1,43 (1H, m, CH), 2,08-2,26 (3H, m, CH_2 CHH), 2,53 (1H, m, CHH), 2,77 (1H, bs, CH), 3,43 (2H, m, CH_2N), 3,63 (2H, m, CH_2N), 3,87 (1H, d, J = 12Hz, CHHN), 4,13 (1H, d, J = 12Hz, CHHN), 4,20-4,24 (4H, m, NCH_2 , CHH), 4,50 (1H, d, J = 10Hz, CHH), 7,4-7,53 (2H, m, H-5, H-6), 7,75 (1H, d, J = 6Hz, H-7), 7,96 (1H, d, J = 6Hz, H-7), 8,65 (1H, s, H-2); m/z 335 (M^+ ,

10
15
20

Esimerkki 10

$\bar{2}'$ -(1-etyyli-1H-indol-3-yyli) $\bar{7}$ spiro(1-atsabisyklo/ $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi-dihydraatti

25 a) Metyyli-(1-etyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridi

Noudattamalla esimerkissä 1a selostettua menetelmää 1-etyyli-1H-indoli-3-nitriilistä (0,6 g) saatiin otsikon yhdistettä (0,3 g), sp. 144-145°C; δ_H (360MHz, D_2O) 1,44 (3H, t, J = 7Hz, CH_3), 3,3 (2H, brs, NH_2), 4,30-4,37 (5H, m, NCH_2 , OMe), 7,30-7,39 (2H, m, H-5, H-6), 7,72 (1H, d, J = 7Hz, H-7), 7,93 (1H, d, J = 6Hz, H-4), 9,10 (1H, s, H-2); m/z 202 (M^+ , vapaa emäs), 171 (85), 155 (100).

30

b) $\underline{2}'$ -(1-etyyli-1H-indol-3-yyli)- $\underline{7}$ spiro(1-atsabisyklo-
 $\underline{2}$, $\underline{2}$, $\underline{2}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli-hydrokloridi-di-
 hydraatti

5 Noudattamalla esimerkissä 1c selostettua menetel-
 mää metyyli-(1-etyyli-1H-indol-3-yyli)imidatti-hydroklo-
 ridista (0,3 g) ja 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabi-
 syklo $\underline{2}$, $\underline{2}$, $\underline{2}$ oktaanista (0,2 g) saatiin metanolissa (20 ml)
 otsikon yhdistettä (0,2 g); sp. 194-196°C.

Esimerkki 11

10 $\underline{2}'$ -(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-spiro(1-atsabisyklo-
 $\underline{2}$, $\underline{2}$, $\underline{2}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi

a) 3-syaano-3-hydroksikinuklidiini

Jäähdytettyyn (jäähaude), sekoitettuun liuokseen,
 jossa oli 3-kinuklidinoni-hydrokloridia (300 g) vedessä
 15 (400 ml), lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli natri-
 umsyanidia (90,97 g) vedessä (400 ml). Jäähauteen läm-
 pötilassa kolmen tunnin sekoittamisen jälkeen sakka koot-
 tiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivat-
 tiin vakuuissa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä
 20 (282 g); sp. 153-157°C (kirj. sp. 152-155°C; Helv. Chim.
 Acta., 1954, 37, 1689).

b) 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo $\underline{2}$, $\underline{2}$, $\underline{2}$ oktaa-
 niboraani-kompleksi

25 Liuos, jossa oli boraania tetrahydrofuraanissa
 (266 ml), 1,0 mol. liuosta, lisättiin sekoitettuun liuok-
 seen, jossa oli 3-syano-3-hydroksikinuklidiinia (40 g)
 tetrahydrofuraanissa (400 ml) typen suojaamana. Bora-
 ni-kompleksin muodostuttua (tlc-seuranta) lisättiin
 vielä kaksi ekvivalenttia boraania tetrahydrofuraanissa
 30 (534 ml) ja reaktioseosta lämmitettiin kiehattaen 12 tun-
 tia. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin
 hitaasti etanolia (500 ml); muodostunutta liuosta sekoi-
 tettiin huoneen lämpötilassa 12 tuntia. Liuotin poistet-
 tiin sitten vakuuissa ja jäännös kiteytettiin uudel-
 35 leen etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä

valkeana, kiteisenä kiinteänä aineena (32 g),
 sp. 163°C; δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 1,16-1,61 (3H,
 m, CH, CHH), 1,86 (1H, m, CHH), 2,05 (1H, m, CH),
 2,4-2,97 (8H, m, 4 x CH_2N); m/z 157 (M^+).

5 c) 2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7-spiro(1-atsabisyklo-
2,2,2-oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi

Liuos, jossa oli metyyli-(1-metyyli-1H-indol-3-
 yyli)imidaattihydrokloridia (22,45 g) vedettömässä me-
 tanolissa (350 ml), lisättiin sekoitettuun liuokseen,
 10 jossa oli 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo2,2,2/
 oktaani-boraanikompleksia (20,4 g) metanolissa (350 ml)
 typen suojaamana 75 minuutin aikana. Muodostunutta liuos-
 ta lämmitettiin sitten kiehyttäen 12 tuntia ja annettiin
 jäähtyä huoneen lämpötilaan. Lisättiin kyllästettyä
 15 kloorivedyn metanoliliuosta (100 ml) ja seosta lämmi-
 tettiin kiehyttäen 12 tuntia. Liuotin poistettiin vakuu-
 missa ja jäännös liuotettiin 2-norm. kloorivetyhappoon
 (50 ml) ja veteen (200 ml). Liuos pestiin dikloorime-
 taanilla (250 ml), tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksi-
 20 dilla ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml). Yh-
 distetyt uutteet kuivatettiin (Na_2SO_4) ja liuotin poistet-
 tiin vakuuissa. Jäännös puhdistettiin silikaageelillä
 eluoimalla dikloorimetaani/metanoli/ NH_4OH -seoksella
 (90:10:1), jolloin saatiin otsikon yhdistettä viskoosi-
 25 sena öljynä (19,5 g, 66 %);

δ_H ($CDCl_3$) 1,5-1,58 (3H, m,

CH_2 , CHH), 2,01 (1H, m, CHH), 2,17 (1H, m, CH),

2,82 (2H, m, CH_2N), 2,97 (1H, d, J = 15, CHHN), 3,0

(2H, m, CH_2N), 3,31 (1H, d, J = 15, CHHN), 3,76

30 (1H, d, J = 12, CHN), 3,82 (3H, s, NMe), 4,19 (1H, d,

J = 12, CHHN), 7,22-7,35 (3H, m, Ar), 7,63 (1H, s,

H-2), 8,16 (1H, m, Ar); m/z 295 (M^+).

Esimerkki 12

(+)- α -[2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)]-7spiro(1-atsabisyklo-
 α -[2,2,2]oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli) ja (-)- α -[2'-(1-metyy-
 5 li-1H-indol-3-yyli)]-7spiro(1-atsabisyklo α -[2,2,2]oktaani-
 3,5'-(4'H)-oksatsoli

Liuokseen, jossa oli α -[2'-(1-metyyli-1H-indol-3-
 yyli)]-7spiro(1-atsabisyklo α -[2,2,2]oktaani-3,5'-(4'H)-oksat-
 solia (6,40 g, 21,7 mmoolia) minimimäärässä etanolia,
 lieättiin liuos, jossa oli (+)-0,0'-dibentsoyyli-D-viini-
 10 happoa (1,93 g, 5,4 mmoolia). Kiteytynyt suola suodatet-
 tiin erilleen ja kiteytettiin uudelleen etanolista kunnes
 kierto saatiin vakioksi $[\alpha]_D^{20} +11,6^\circ$ (c=0,5, MeOH). Alku-
 peräisestä kiteytyksestä saadut emäliuokset haihdutet-
 tiin kuiviin, liuotettiin dikloorimetaaniin (200 ml) ja
 15 pestiin natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (3 x 100 ml).
 Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kui-
 viin. Jäännös liuotettiin etanoliin (20 ml) ja käsitel-
 tiin liuoksen kanssa, jossa oli (-)-0,0'-dibentsyyli-L-
 viinihappoa (1,93 g, 5,4 mmoolia) minimimäärässä eta-
 20 nolia. Kiteytynyt suola kiteytettiin uudelleen kunnes
 kierto saatiin vakioksi (neljä uusintakiteytystä etano-
 lista). $[\alpha]_D^{20} -12,4^\circ$ (c=0,5, MeOH). (+)-suola liuotet-
 tiin dikloorimetaaniin (100 ml) ja pestiin laimealla
 ammoniakim vesiliuoksella (3 x 100 ml). Orgaaninen
 25 faasi kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin.
 Jäännös liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin eetteri/
 HCl-seoksella, jolloin saatiin dihydrokloridi-suolaa,
 joka kiteytettiin etanoli/eetteri-seoksesta, jolloin
 saatiin otsikon yhdistettä, sp. 261°C. $[\alpha]_D^{20} -43,3^\circ$
 30 (c=0,5 MeOH). (-)-suolaa käsiteltiin samalla tavalla,
 jolloin saatiin värittömiä kiteitä, sp. 261-262°C.
 $[\alpha]_D^{20} +43,3^\circ$ (c=0,5, MeOH).

Esimerkki 13

/2'-(5-nitro-1H-indol-3-yyli)-7/spiro(1-atsabisyklo-
/2,2,2/oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi

a) 5-nitro-1H-indoli-3-karboksyylihappo

- 5 Trifluorietikkahappoanhydridiä (21,37 g) lisät-
tiin tiputtaen jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 5-nit-
ro-1H-indolia (15,0 g) kuivassa dimetyyliformamidissa
(150 ml) kuivan N₂-atmosfäärin suojaamana. Liuoksen an-
nettiin lämmetä huoneenlämpötilaan, ja sitten sitä läm-
10 mitettiin kiehuaen 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytet-
tiin ja kaadettiin veteen (500 ml) ja muodostunut tumman-
ruskea sakka suodatettiin erilleen, suspendoitiin veteen
(200 ml), jossa oli natriumhydroksidia (50,0 g), ja lämmi-
tettiin kiehuaen 3 tuntia. Tummanruskea liuos jäähdy-
15 tettiin huoneen lämpötilaan, uutettiin eetterillä
(4 x 100 ml), tehtiin happameksi pH-arvoon 2 ja otsikon
yhdiste suodatettiin erilleen ja kuivatettiin (19 g),
sp. 256-258°C.
 δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 7,71 (1H, d, J = 7,2Hz, H-7), 8,9
20 (1H, dd, J = 7,2, 1,0Hz), 8,27 (1H, s, H-2), 8,89
(1H, d, J = 1,0Hz, H-4); m/z 206 (M⁺, 70), 163
(10), 138 (20), 123 (100), 106 (15), 81 (10%).

b) 5-nitro-1H-indoli-3-karboksiamidi

- 25 Oksalyylikloridia (1,87 g) lisättiin liuokseen,
jossa oli 5 nitro-1H-indoli-3-karboksyypihappoa (3,06 g)
kuivassa tetrahydrofuraanissa (80 ml). Liuosta sekoi-
tettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia ja haihdutettiin
sitten kuiviin. Jäännös liuotettiin 1,2-dikloorietaaniin
(50 ml) ja liuoksen läpi johdettiin kuivaa NH₃-kaasua
30 tunnin ajan, jolloin saatiin otsikon yhdistettä kirk-
kaankeltaisena sakkana, joka suodatettiin erilleen ja
kuivatettiin (3,2 g), sp. 284-288°C;

δ_{H} (360MHz, DMSO- d_6) 7,62 (1H, d, $J = 7,0\text{Hz}$, H-7),
 8,04 (1H, dd, $J = 7, 1,0\text{Hz}$, H-6), 8,29 (1H, s, H-2),
 9,08 (1H, d, $J = 1,0\text{Hz}$, H-4); m/z 205 (M^+ , 90), 189
 5 (100), 159 (10), 143 (80), 142 (80), 130 (10), 114
 (40), 87 (40), 76 (20).

c) 5-nitro-1H-indoli-3-karbonitriili

5-nitro-1H-indoli-3-karboksiamidia (2,0 g) suspen-
 10 doitiin kuivaan dioksaaniin (100 ml), jossa oli trietyy-
 liamiinia (7,8 g). Trifluorietikkahappoanhydridiä
 (8,2 g) lisättiin tiputtaen pitämällä liuoksen lämpö-
 tila 5°C :n alapuolella, sitten reaktioseoksen annettiin
 lämmetä huoneen lämpötilaan yön aikana. Reaktioseos
 15 laimennettiin dikloorimetaanilla (200 ml), pestiin ve-
 dellä (3 x 100 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja liuotin pois-
 tettiin. Kiteyttämällä jäännös uudelleen etyyliasetaat-
 ti/heksaaniseoksesta saatiin otsikon yhdistettä (840 mg),
 sp. $186-190^{\circ}\text{C}$.

20 δ_{H} (360MHz, CDCl_3) 7,58 (1H, d, $J =$
 7,2Hz, H-7), 7,94 (1H, d, $J = 1,0\text{Hz}$, H-4), 8,16 (1H,
 dd, $J = 7,2, 1,0\text{Hz}$, H-6), 8,63 (1H, s, H-2); m/z 187
 (M^+ , 100), 157 (45), 141 (95), 129 (30), 114 (55),
 102 (10), 87 (20).

25 d) Metyyli-(5-nitro-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydroklo-
 ridi

Kuivaa kloorivety-kaasua johdettiin liuoksen läpi,
 jossa oli 5-nitro-1H-indoli-3-karbonitriiliä (2,6 g) kui-
 vassa metanolissa (100 ml) tunnin ajan. Liuoksen annet-
 30 tiin sitten olla paikoillaan kuivan N_2 -atmosfäärin suo-
 jaamana 24 tuntia, jonka aikana muodostui purppuranpu-
 naista sakkaa. Sakka suodatettiin erilleen ja kiteytet-
 tiin uudelleen asetonista, jolloin saatiin otsikon yh-
 distettä vaaleanpunaisina neulasina (2,09 g), sp. 220°C
 35 hajoten.

δ_H (360MHz, DMSO) 3,07 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
 7,63 (1H, d, $J = 10,0\text{Hz}$, H-7), 8,06 (1H, dd, $J =$
 10,0, 2.5Hz, H-6), 8,29 (1H, d, $J = 5,0\text{Hz}$, H-2), 4,13
 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, H-4); m/z 219 (M^+ , 55), 205
 (10), 188 (85), 174 (20), 158 (30), 142 (100), 129
 (35), 114 (60), 87 (25), 76 (15).

e) $\bar{2}'$ -(5-nitro-1H-indol-3-yyli)- $\bar{7}$ spiro(1-atsabisyklo-
 $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-boraani-komp-
 leksi

Metyyli-(5-nitro-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydro-
 kloridia (930 mg) ja 3-hydroksi-3-aminometyyli-1-at-
 sabisyklo $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaaniboraani-kompleksia (742 mg)
 liuotettiin metanoliin (80 ml) ja saatua liuosta läm-
 mitettiin kiehuaen 12 tuntia, jäähdytettiin huoneen
 lämpötilaan ja liuotin poistettiin. Jäännös kromatogra-
 fioitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina seosta
 dikloorimetaani/metanoli/ammoniumhydroksidi, jolloin
 saatiin otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä ainee-
 na, sp. 290°C (hajoten); δ_H (360MHz, CDCl_3) 1,78 (3H, bm,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,08 (1H, bm, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,1 (1H,
 bm, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,91-3,2 (6H, bm, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$),
 3,89 (1H, d, $(\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2)$), 4,11 (1H, d, $J = 15,0\text{Hz}$,
 $\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2$), 7,65 (1H, d, $J = 10,0\text{Hz}$, H-7), 8,09 (1H,
 dd, $J = 10,0$, 2.5Hz, H-6), 8,18 (1H, s, H-2), 10,37
 (1H, d, $J = 2,5\text{Hz}$, H-4); m/z ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$) $B =$

f) $\bar{2}'$ -(5-nitro-1H-indol-3-yyli)- $\bar{7}$ spiro(1-atsabisyklo-
 $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli-hydrokloridi

Edellä mainittu boraani-kompleksi (300 mg) liuotet-
 tiin metanoliin (50 ml), joka oli aikaisemmin kylläs-
 tetty kloorivetykaasulla. Liuosta lämmitettiin kiehut-
 taen 12 tuntia, sitten jäähdytettiin ja liuotin pois-
 tettiin. Jäännös liuotettiin veteen (50 ml), pestiin
 dikloorimetaanilla (4 x 50 ml), tehtiin emäksiseksi

pH-arvoon 12 ammoniumhydroksidilla, uutettiin dikloori-
metaanilla (4 x 50 ml), ja kuivattiin (MgSO_4). Suodat-
tamalla ja poistamalla liuotin saatiin keltaista kiinteä-
tā ainetta. Puhdistamalla flash-kromatografioimalla si-
likageelillä käyttämällä eluenttina seosta dikloorime-
taani/metanoli/ammoniumhydroksidi, saatiin vapaata emäs-
tā, jota puhdistettiin edelleen käsittelemällä kloori-
vetyhapon eetteriliuoksella, ja kiteyttämällä etano-
lista saatiin otsikon yhdistettä (100 mg), sp.

260°C (haj.): Saatu C. 51,43; H. 5,21; N. 13,97
 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2$ edellyttää C. 51,3; H. 5,04; N.
 14,03%; δ_{H} (360Mz. D_2O) 2,1-2,52 (4H, bm,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$). 2,79 (1H, bm, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$). 3,2-4,1
 (6H, bm, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$). 4,27 (1H, d, J = 14,4Hz,
 C=N- CH_2). 4,55 (1H, d, J = 14,4Hz, C=N- CH_2). 7,65
 (1H, d, J = 10,8Hz, H-7). 7,98 (1H, dd, J = 10,8,
 3,6Hz, H-6). 8,51 (1H, s, H-2). 8,8 (1H, d, J =
 3,6Hz, H-4); m/z 326 (M^+ , 40), 250 (20), 224 (100),
 183 (30), 157 (50), 139 (50), 87 (40).

Esimerkki 14

2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)spiro[1-metyylipiperi-
diini-4,5' (4'H)oksatsoli-7-dihydrokloridi-2,5-hydraatti

Jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 4-syano-4-
 hydroksi-1-metyylipiperidiiniä (1,4 g) tetrahydrofu-
 raanissa (20 ml), lisättiin typen suojaamana boraani-
 tetrahydrofuraani-kompleksia (1,0 moolia tetrahydro-
 furaanissa, 12 ml). 15 minuutin sekoittamisen jälkeen
 huoneen lämpötilassa lisättiin vielä 24 ml boraani-
 tetrahydrofuraani-kompleksia. Sen jälkeen kun reaktio-
 seosta oli lämmitetty kiehua 1,5 tuntia, se jääh-
 dytettiin ja lisättiin etanolia (25 ml). 30 minuutin
 sekoittamisen jälkeen seos haihdutettiin kuiviin.
 Jäännös liuotettiin metanoliin (20 ml) ja lisättiin
 tiputtaen liuokseen, jossa oli metyyli-(1-metyyli-

H-indol-3-yyli)imidaattia (0,43 g, 1,9 mmoolia) metanolissa (30 ml) sekoittamalla typen suojaamana. 24 tunnin kiehuttamisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografioimalla silikageeli-kolonnissa eluoimalla dikloorimetaani/metanoli/ammoniumhydroksidi-seoksin, jolloin saatiin väritöntä öljyä. Tämä öljy liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa, jolloin saatiin ot-sikon yhdistettä värittömänä, kiteisenä kiinteänä aineena (0,26 g). sp. 238-240°C: saatu: C, 51,12; H. 6,96; N. 10,47; Cl. 18,09; $C_{17}H_{21}N_3O \cdot 2HCl \cdot 2,25H_2O$ edellyttää C. 51,45; H. 6,99; N. 10,59; Cl. 17,97%; δ_H (360MHz, D_2O) 2,28-2,44 (2H, m) ja 2,44-2,58 (2H, m, kaksi CH_2), 3,06 (3H, s, N- CH_3), 3,44-3,56 (2H, m) ja 3,64-3,76 (2H, m, kaksi N- CH_2), 3,96 (3H, s, N- CH_3), 4,03 (2H, s, CH_2), 7,44-7,54 (2H, m, kaksi CH), 7,67 (1H, d, J = 7,6Hz, CH), 7,98 (1H, d, J = 8,3, CH), 8,29 (1H, s, CH); m/z 283 (M^+).

Esimerkki 15

2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)spiro (3(R^+), 4(R^+)-1-atsabisyklo/2,2,1/heptaani-3,5' (4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi-hydraatti

a) 3(R^+), 4(R^+)-3-amino-metyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo/2,2,1/heptaani-boraani-kompleksi

Liuokseen, jossa oli 1-atsabisyklo/2,2,1/heptan-3-onia (E.P. 0239309, esimerkki 24) (3,15 g) vedessä (1,0 ml), lisättiin, jäähdyttämättä, kloorivetyhappoa (2-norm. 14 ml) ja sen jälkeen liuos, jossa oli natriumsyanidia (1,40 g) vedessä (4,0 ml). 30 minuutin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa sakka suodatettiin erilleen ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin syaanihydriiniä (3,15 g). Jäähdytettyyn sus-

pensioon, jossa oli tämä syaanihydriini (3,15 g) kuivas-
 sa tetrahydrofuraanissa (50 ml) typen suojaamana, li-
 sätettiin boraani-tetrahydrofuraani-kompleksia (1,0-mol.
 tetrahydrofuraanissa, 25 ml) tiputtamalla. Tunnin se-
 5 koittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa lisättiin
 boraanitetrahydrofuraani-kompleksia (1,0 mol. tetrahyd-
 rofuraanissa, 50 ml, 50 mmoolia). 1,5 tunnin kiehut-
 tamisen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin ja lisät-
 tiin etanolia (50 ml). Haihduttamalla kuiviin ja tri-
 10 turoimalla eetterin kanssa saatiin väritöntä, kiteistä
 kiinteätä ainetta (3,47 g). Kiteyttämällä uudelleen
 etanolista saatiin otsikon yhdistettä, sp. 130-132°C.
 Saatu: C, 53,58; H, 10,87;
 N, 17,97; $C_7H_{14}N_2O \cdot BH_3$ edellyttäen C, 53,88; H,
 15 10,98; N, 17,95%. δ_H (360MHz, DMSO- d_6),
 1,56-1,66 (1H, m, CHH), 1,74-1,84 (1H, m, CHH),
 1,0-2,0 (3H, bs, BH_3), 2,39 (1H, d, J = 4,4, CH),
 2,59 (1H, d, J = 8,5) ja 2,65 (2H, d, J = 8,7)
 2,68-2,76 (3H, m) ja 2,77-2,86 (1H, m) ja 3,10 (1H,
 20 d, J = 8,9, neljä CH_2N), 4,87 (1H, bs, OH). m/z
 155 ($M^+ - H$).

b) 2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)spiro(3(R^+),4(R^+)-
 1-atsabisyklo[2,2,1]heptaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-
 25 dihydrokloridi-hydraatti

Noudattamalla esimerkin 11(c) menetelmää 3(R^+),
 4(R^+)-3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo[2,2,1]-
 heptaani-boraani-kompleksin (1,0 g, 6,4 mmoolia) annet-
 tiin reagoida metyyli-)1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imi-
 30 daatti-hydrokloridin (1,2 g, 5,3 mmoolia) kanssa, jol-
 loin saatiin otsikon yhdistettä (1,25 g),
 sp. 258-260°C. Saatu: C, 54,97;

H, 6,27; N, 11,30; Cl, 19,03; $C_{17}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$
 edellyttää C, 54,85; H, 6,23; N, 11,29; Cl, 19,05%.

δ_H (360MHz, D_2O) 1,94-2,04 (1H, m, CHH),
 2,32-2,44 (1H, m, CHH), 3,34-3,44 (2H, m + d, J =
 5,0Hz, CHHN + CH), 3,52-3,62 (2H, m + d, J = 10,1, 2
 x CHHN + CHH), 3,75 (1H, d, J = 13,8, CHH), 3,91 (1H,
 d, J = 9,8, CHHN), 3,95 (3H, s, NCH_3), 4,14 (1H, d,
 J = 13,7, CHHN), 4,29 (1H, d, J = 12,9) ja 4,47 (1H,
 d, J = 12,9, CH_2N), 7,43 (1H, dt, J = 7,5 ja 1,5,
 CH), 7,49 (1H, dt, J = 7,2 ja 1,2, CH), 7,66 (1H, d,
 J = 7,8, CH), 7,98 (1H, d, J = 7,2, CH) ja 8,26 (1H,
 s, CH). m/z 281 (M^+).

Esimerkki 16

2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)spiro(3(S^+),4(R^+)-1-atsa-
 bisyklo[2,2,1]heptaani-3,5'(4'H)oksatsoli)-2,1 hydroklo-
 ridi-dihydraatti

a) 3(S^+),4(R^+)-3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo-
 [2,2,1]heptaani-boraani-kompleksi

Jäähdytettyyn liuokseen, jossa oli 1-atsabisyklo-
 [2,2,1]heptan-3-onia (E.P. 0239309, esimerkki 24) (2,0 g,
 18 mmoolia) vedessä, lisättiin kloorivetyhappoa (2-norm.
 9 ml, 18 mmoolia) ja sen jälkeen natriumsyanidia (0,88 g,
 18 mmoolia) vedessä. Saostunut syaanihydriini suodatet-
 tiin erilleen ja kuivatettiin vakuumissa (1,04 g). Syaani-
 hydriinin suspensioon tetrahydrofuraanissa (40 ml) li-
 sätettiin typen suojaamana boraania (1,0-mol. tetrahydro-
 furaanissa, 7,5 ml) jäällä jäähdyttäen, ja sen jälkeen
 tunnin kuluttua lisää boraania (1,0-mol. tetrahydrofuraa-
 nissa, 15 ml, 15 mmoolia). 16 tunnin kiehumisen jäl-
 keen reaktioseos jäähdytettiin, ja lisättiin etanolia
 (15 ml). Haihduttamalla kuiviin, ja kiteyttämällä eta-
 nolistä saatiin otsikon yhdistettä (0,85 g), sp. 147-9°C.

δ_H (360MHz, DMSO- d_6) 1,60 (3H, bs, BH_3), 1,66-1,76 (1H, m, CHH), 2,13-2,22 (1H, m, CHH), 2,40 (2H, dd, $J = 11,4$ ja $3,4$, CH_2), 2,53 (1H, d, $J = 13,0$) ja 2,65 (1H, d, $J = 13,3$, CH_2), 2,61 (1H, dd, $J = 9,8$ ja $3,4$, $CHHN$), 2,76-2,86 (3H, m, $CHHN$ CH_2N), 2,86-2,96 (1H, m, $CHHN$), 4,85 (1H, bs, OH).

b) 2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)spiro(3(S^+),4(R^+)-1-atsabisyklo/ $\bar{2}$,2, $\bar{1}$ -heptaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-
2,1-hydrokloridi-hydraatti

Noudattamalla esimerkin 11(c) menetelmää 3(S^*), 4(R^*)-3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo/ $\bar{2}$,2, $\bar{1}$ -heptaani-boraani-kompleksin (0,35 g, 2,24 mmoolia) annettiin reagoida metyyli-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imi-
daatti-hydrokloridinkanssa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,47 g), sp 215-7°C.

Saatu: C, 51,51; H, 6,36; N, 10,59;

Cl, 18,98; $C_{17}H_{19}N_3O \cdot 2 \cdot 1HCl \cdot H_2O$ edellyttää C,

51,83; H, 6,42; N, 10,67; Cl, 18,90%; δ_H (360MHz,

D_2O) 2,20-2,32 (1H, m) ja 2,54-2,64 (1H, m,

CH_2), 3,34 (1H, d, $J = 4,0$, CH), 3,48-3,76

3,84-3,94 (6H, kumpikin m, kolme CH_2N), 3,95 (3H, s,

NCH_3), 4,17 (1H, d, $J = 12,8$) ja 4,40 (1H, d, $J =$

12,8, CH_2N), 7,45 (1H, t, $J = 6,6$, CH), 7,49 (1H,

t, $J = 5,9$, CH), 7,66 (1H, d, $J = 8,2$, CH), 7,98 (1H,

d, $J = 7,1$, CH), 8,26 (1H, s, CH). m/z 281 (M^+).

Esimerkki 17

2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)spiro/ $\bar{1}$ -atsabisyklo-
/ $\bar{2}$,2,2-oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli/ $\bar{1}$ -metyylijodidi-
hydraatti

Metyylijodidia (35,ul) lisättiin liuokseen, jossa oli 2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)spiro/ $\bar{1}$ -atsabisyklo-
/ $\bar{2}$,2,2-oktaani-3,5'(4'H)-oksatsolia (0,15 g) asetonis-
sa, ja sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa.

Haihduttamalla kuiviin saatiin otsikon yhdistettä värit-
tömänä kiinteänä aineena (0,15 g), sp. 198-200°C

(haj). Saatu: C. 49,99; H. 5,74; N. 9,07;

C₁₉H₂₄N₃O₁.H₂O edellyttää C. 50,11; H. 5,75; N.

5 9,23%; δ_H (360MHz, D₂O), 2,02-2,26 (3H, m, CHH
+ CH₂), 2,40-2,46 (1H, m, CH), 2,46-2,58 (1H, m,
CHH), 3,11 (3H, s, N-CH₃), 3,38-3,48 (1H, m, CHHN),

3,48-3,62 (1H, m, CHHN), 3,62-3,72 (2H, m, CH₂),

10 3,80 (1H, d, J = 14,5, CHHN), 3,89 (3H, s, NCH₃),

3,92 (1H, d, J = 14,5, CHH), 3,95 (1H, d, J = 14,4,

CHHN), 4,23 (1H, d, J = 14,6, CHHN), 7,36 (1H, t, J =

6,9, CH), 7,43 (1H, t, J = 6,8, CH), 7,60 (1H, d, J =

8,2, CH), 7,96 (1H, s, CH), 8,0 (1H, d, J = 7,9, CH).

m/z 310 (M⁺).

15

Esimerkki 18

2'-(bentso[b]tiofen-3-yyli)-7spiro(1-atsabisyklo-
2,2,2'oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi-
20 hydraatti

a) Metyyli(bentso[b]tiofen-3-yyli)imidaatti-hydroklo-
ridi

Bentso[b]tiofeeni-3-karbonitriili (700 mg) liuotet-
tiin kuivaan metanoliin (25 ml), ja muodostunut liuos
25 jäädytettiin 10°C:seen kuivan typpi-atmosfäärin suo-
jaamana. Jäädytetyn liuoksen läpi johdettiin kuivaa
kloorivetykaasua 40 minuutin ajan, ja muodostuneen pu-
naisen liuoksen annettiin olla paikoillaan huoneen
lämpötilassa yön ajan. Poistamalla liuotin vakuuissa
30 ja kiteyttämällä uudelleen metanoli/eetteri-seoksesta
saatiin otsikon yhdistettä valkeina neulasina (810 mg),
sp. 197-200°C. δ_H (360MHz,

DMSO-d₆) 4,35 (3H, s, OCH₃), 7,53 (2H, m, H-5,6),

8,19 (2H, m, H-4, 7) 8,41 (1H, s, H-2); m/z 191(M⁺,

35

70%) 160(100), 133(30), 89(40).

b) 2'-bentso[b]tiofen-3-yyli)-7spiro(1-atsabisyklo-
[2,2,2]oktaani)-3,5'(4'H)-oksatsoli)-hydrokloridi

3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo[2,2,2]ok-
taania (420 mg) kuivassa metanolissa (50 ml) lisät-
5 tiin liuokseen, jossa oli metyyli(bentso[b]tiofen-3-
yyli)imidaatti-hydrokloridia (500 mg) kuivassa metano-
lissa (50 ml) sekoittamalla huoneen lämpötilassa kuivan
typpi-atmosfäärin suojaamana. Seosta lämmitettiin kie-
huttaen yön ajan, jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja
10 liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin
2-norm. kloorivetyhappoon (50 ml), uutettiin dikloori-
metaanilla (6 x 50 ml), tehtiin emäksiseksi pH-arvoon
12 (0,88-mol NH₄OH), uutettiin dikloorimetaanilla
(6 x 50 ml) ja lopullinen orgaaninen uute kuivattiin
15 (MgSO₄). Poistamalla liuotin vakuuissa ja kromatogra-
fioimalla silikageelillä (eetteri/heksaani 1:4) saatiin
väritöntä öljyä (400 mg). Käsittelemällä kyllästetyn
kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa ja kiteyttämällä
uudelleen metanolista saatiin otsikon yhdistettä valkei-
20 na neulasina (270 mg), sp. 167-70°C.

Saatu: C, 49,62; H, 5,96; N, 6,80;

C₁₇H_{24,2}N₂O_{3,1}Cl₂S edellyttää C, 49,90; H,

5,96; N, 6,84%; δ_H (360MHz, DMSO-d₆) 1,93

(3H, brm, CH₂CH₂N), 2,26 (1H, brm, CH₂CH₂N),

25 2,36 (1H, brm, CHCH₂CH₂N) 3,16-3,49 (2H, brm,

CH₂CH₂N), 4,12 (2H, d, J = 15,0Hz, C = N -

CH₂), 4,29 (2H, d, J = 15,0Hz C = N - CH₂), 7,52

(2H, m, H-5,6), 8,12 (1H, dd, J = 7,0, 1,0Hz, H-4),

8,59 (1H, dd, J = 7,0, 1,0Hz, H-7), 8,91 (1H, s,

30 H-2); m/z 298(M⁺, 25), 157(40), 139(30), 96(100),

82(60), 69(35).

Esimerkki 19

2'-(1-propin-2-yyli-1H-indol-3-yyli)spiro[1-atsabisyklo-
[2,2,2]oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli]-dihydrokloridi-
seskvihydraatti

- 5 a) 2'-(1H-indol-3-yyli(spiro[1-atsabisyklo[2,2,2]-
oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli]-boraani-kompleksi

Liuokseen, jossa oli 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-
atsabisyklo-[2,2,2]oktaani-boraani-kompleksia (10,0 g)
metanolissa (220 ml), lisättiin tiputtamalla liuos,
10 jossa oli metyyli-(1H-indol-3-yyli)imidaattihydroklori-
dia (10,9 g) metanolissa (1000 ml). Reaktioseosta se-
koitettiin huoneenlämpötilassa 24 tuntia typen suoja-
mana, sitten sekoitettiin edelleen 12 tuntia 50°C:ssa.
Seoksen annettiin jäähtyä ja tehtiin emäksiseksi 0,88-
15 mol. ammoniumhydroksidi-liuoksella. Seos haihdutettiin
kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla ko-
lonnissa silikageelillä, eluoimalla dikloorimetaani/
metanoli-seoksella 9:1, jolloin saatiin tuotetta
(14,2 g), sp. 262-264°C.

20 δ_H (360MHz, DMSO- d_6) 1,1-1,7 (3H,
s, BH_3), 1,69-1,75 (3H, m) ja 2,04 (1H, s,
CH₂), 2,14-2,16 (1H, m, CH), 2,86-2,95 (2H, m)
3,00-3,05 (2H, t, kaksi N-CH₂), 3,08-3,11 (1H, d, J =
14,2) ja 3,12-3,17 (1H, d, J = 14,2, N-CH₂),
25 3,80-3,84 (1H, d, J = 14,8) ja 4,03-4,07 (1H, d, J =
14,7, CH₂), 7,18-7,25 (2H, m, kaksi CH), 7,44 (1H,
dd) ja 7,9 (1H, d, kaksi CH), 8,04 (1H, d, CH), 11,69
(1H, s, NH); m/z 281(M⁺ vapaa emäs, 20), 271(100%).

- 30 b) 2'-(1-propin-2-yyli-1H-indol-3-yyli)spiro[1-atsabi-
syklo[2,2,2]oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli]-dihydroklo-
ridi-seskvihydraatti

Liuokseen, jossa oli edellä mainittua boraani-
kompleksia (0,5 g) tetrahydrofuraanissa (40 ml) typen
35 suojaamana, lisättiin natriumhydridiä (0,09 g). 30 mi-

nuutin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa lisät-
 tiin propargyylibromidia (0,16 ml). 12 tunnin sekoitta-
 misen jälkeen huoneen lämpötilassa seos haihdutettiin
 kuiviin. Jäännös liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin
 5 kloorivedyn metanoliliuoksen kanssa. 24 tunnin sekoit-
 tamisen jälkeen 60°C:ssa seos haihdutettiin kuiviin.
 Jäännös liuotettiin veteen ja pestiin dikloorimetaa-
 nilla. Vesiliuos tehtiin emäksiseksi 0,88-mol. ammo-
 niumhydroksidiliuoksella. Tämä liuos uutettiin sitten
 10 dikloorimetaanilla (3 x 100 ml). Orgaaniset uutteet
 kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa.
 Jäännös liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin kloori-
 vedyn eetteriliuoksen kanssa, jolloin saatiin otsikon
 yhdistettä värittömänä, kiteisenä kiinteänä aineena
 15 (0.22g), sp. 200-220°C. Saatu: C, 57,26; H, 6,21; N,
 10,05; C₂₀H₂₁N₃O, 2HCl.1,5H₂O edellyttää C,
 57,27; H, 6,21; N, 10,02%; δ_H (360MHz, D₂O)
 2,09-2,28 (3H, m), 2,50-2,52 (1H, m, kaksi CH₂), 2,74
 (1H, m, CH), 2,97-2,99 (1H, t, CH), 3,38-3,46 (2H,
 20 m), 3,55-3,66 (2H, m, kaksi N-CH₂), 3,83-3,87 (1H,
 dd), 4,09-4,13 (1H, d, N-CH₂), 4,19-4,23 (1H, d),
 4,48-4,51 (1H, d, CH₂), 5,18-5,19 (2H, d, N-CH₂),
 7,45-7,55 (2H, m, kaksi CH), 7,76-7,78 (1H, dd),
 7,94-7,97 (1H, dd, kaksi CH) ja 8,54 (1H, s, CH); m/z
 25 319 (M⁺, 15), 225 (100).

Esimerkki 20

2'-(1-propen-2-yyli-1H-indol-3-yyli)spiro[1-atsabisyklo-
 /2,2,2/oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli]-dihydrokloridi-di-
 hydraatti

30 Liuokseen, jossa oli 2'-(1H-indol-3-yyli)spiro[1-
 atsabisyklo/2,2,2/oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli]-boraani-
 kompleksia (0,5 g) tetrahydrofuraanissa (40 ml) typen
 suojaamana, lisättiin natriumhydridiä (55 %:sta suspen-
 siota öljyssä, 0,09 g). 30 minuutin sekoittamisen jäl-
 35 keen huoneen lämpötilassa lisättiin allyylibromidia

- (0,24 g). 24 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin kloorivedyn metanoliliuoksen kanssa. 36 tunnin lämmittämisen jälkeen 60°C:ssa
- 5 seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin veteen ja pestiin dikloorimetaanilla. Vesiliuos tehtiin emäkseksi 0,88-mol. ammoniumhydroksidiliuoksella. Tämä liuos uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml). Orgaaniset uutteet kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin.
- 10 Jäännös puhdistettiin kromatografioimalla kolonnissa piidioksidilla, eluoimalla dikloorimetaani/metanoliseoksella 9:1. Tuote liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa, ja haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen propan-2-olista saatiin otsikon yhdistettä valkeana, kiteisenä kiinteänä aineena (0,2 g), sp. 215-217°C. Saatu: C,
- 15 55,70; H, 6,54; N, 9,67; C₂₀H₂₃N₃O, 2HCl. 2H₂O edellyttää C, 55,87; H, 6,79; N, 9,76%; δ_H (360MHz, D₂O) 2,00-2,30 (3H, m), 2,46-2,54 (1H, m,
- 20 CH₂), 2,63 (1H, s, CH), 3,38-3,44 (2H, m), 3,54-3,62 (2H, m, kaksi CH₂), 3,75-3,79 (1H, d), 4,00-4,04 (1H, d, CH₂), 4,10-4,14 (1H, d, J = 13), 4,39-4,43 (1H, d, J = 13, CH₂), 4,95-4,96 (2H, d, CH₂), 5,04-5,09 (1H, d), 5,26-5,29 (1H, d, CH₂),
- 25 6,00-6,18 (1H, m, CH), 7,42-7,46 (2H, m, kaksi CH), 7,64-7,66 (1H, d), 7,97-7,99 (1H, d, kaksi CH) ja 8,31 (1H, s, CH); m/z 329 (M⁺, 10%), 96 (100).

Esimerkki 21

- 30 2'-(5-amino-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7spiro(1-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-hydrokloridi
- a) 2'-(5-amino-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7spiro(1-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-boraanikompleksi
- 35 2'-(5-nitro-1-metyyli-indol-1H-3-yyli)-7spiro(1-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-boraani-

kompleksia (500 mg) suspendoitiin etyyliasetaattiin (50 ml) ja hydrattiin 10-%:sella Pd/C:llä (50 mg) kuusi tuntia ilmekehän paineessa. Katalyytti suodatettiin pois ja liuotin poistettiin vakuuissa. Jäännös kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina seosta dikloorimetaani/ammoniumhydroksidi 90/10/1, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (140 mg), sp. 225-230°C;

δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 1,81 (3H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 2,14 (1H, brm, $\underline{CHCH_2CH_2N}$), 2,29 (1H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 2,95-3,2 (6H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 3,76 (3H, s, N- $\underline{CH_3}$), 3,81 (1H, d, J = 14,4Hz, C=N- $\underline{CH_2}$), 4,16 (1H, d, J = 14,4Hz, C=N- $\underline{CH_2}$), 6,73 (1H, dd, J = 10,8Hz, H-6), 7,13 (1H, d, J = 10,8Hz, H-7), 7,41 (1H, d, J = 1,0Hz, H-4), 7,50 (1H, s, H-2); m/z 325 (M^+ , 10), 311 (25), 185 (40), 93 (100), 75 (40).

b) 2'-(5-amino-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7-spiro(1-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli-tri-hydrokloridi-hydraatti

2'-(5-amino-1-metyyli-1H-indol-3-yyli) spiro[1-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli]-boraanikompleksia (140 mg) liuotettiin metanoliin (50 ml), joka oli aikaisemmin kyllästetty kloorivetykaasulla. Saatua liuosta lämmitettiin kiehuttaen tunnin ajan, jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin poistettiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (140 mg), sp. 260°C (hajoten).

Saatu: C, 48,30; H, 6,26; N, 12,36;

$C_{18}H_{28}N_4O_{2,5}Cl_3$ edellyttää C, 48,38; H, 6,31; N, 12,54%: δ_H (360MHz, D_2O) 2,17 (3H, bm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 2,50 (1H, bm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 2,73 (1H, bm, $\underline{CHCH_2CH_2N}$), 3,45 (2H, bt, J = 9,5Hz, $\underline{CH_2CH_2N}$), 3,64 (2H, bt, J = 9,5Hz, $\underline{CH_2CH_2N}$).

3,85 (1H, d, J = 12,0Hz, CH₂CH₂N), 3,98 (3H, s, N-CH₃), 4. (1H, d, J = 12,0Hz, CH₂CH₂N), 4,20 (1H, d, J = 10,0Hz, C=N-CH₂), 4,50 (1H, d, J = 10,0Hz, C=N-CH₂), 7,40 (1H, dd, J = 11,0, 1.0Hz, H-6), 7,75 (1H, d, J = 11,0Hz, H-7), 7,90 (1H, d, J = 1,0Hz, H-4), 8,41 (1H, s, H-2); m/z 310 (M⁺, 100) 171 (30), 139 (50), 111 (10), 96 (80), 82 (35), 69 (20).

Esimerkki 22

10 /2'-(2-jodi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7-spiro(1-atsa-bis syklo/2,2,2-oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli)-dihydrokloridi

t-butyylilitiumia (2 ml 1,7-mol. heksaaniliuosta) lisättiin tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa
 15 oli /2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7-spiro(1-atsabisyklo/2,2,2-oktaani-3,5' (4'H)-oksatsolia (0,05 g, 1,7 mmoolia) tetrahydrofuraanissa (20 ml) -78°C:ssa typpiatmosfäärin suojaamana. Tunnin sekoittamisen jälkeen -78°C:ssa lisättiin tiputtamalla jodiliuosta
 20 (0,5 g 10 ml:ssa THF:a) kunnes väri säilyi. Seoksen annettiin sitten lämmetä huoneen lämpötilaan, laimennettiin vedellä (100 ml), uutettiin kloroformilla (2 x 100 ml), ja kuivattiin (Na₂SO₄). Liuotin poistettiin vakuumissa, jolloin saatiin harmahtavan valkeata
 25 kiinteätä ainetta (0,6 g). Tämä puhdistettiin edelleen käsittelemällä kloorivedyn metanoliliuoksella (ylimäärällä) ja haihdutettiin kuiviin. Kiteyttämällä uudelleen metanolsita saatiin valkeata, kiteistä kiinteätä ainetta (0,5 g); sp. 188°C (hajoten).

30 Saatu: C, 40,77; H, 4,94; N, 7,92;

C₁₈H₂₀N₃OJ edellyttää C, 40,50; H, 5,17; N,

7,72%; δ_H (360MHz, D₂O) 2,1-2,3 (3H, m,

CH₂CHH), 2,6 (1H, m, CHH), 2,76 (1H, m, CH),

3,46-3,72 (4H, m, 2 x CH₂N), 3,84 (3H, s, NMe),

35 3,93 (1H, d, J = 12Hz, CHHN), 4,12 (1H, a, J = 12Hz,

CHHN) 4,25 (1H, d, J = 13Hz, CHHN), 4,52 (1H, d, J = 13Hz, CHHN), 7,4-7,47 (2H, m, H-5, H-6), 7,61 (1H, d, J = 7Hz, H-7), 7,81 (1H, d, J = 7Hz, H-4); m/z (M⁺, vapaa emäs, 30%), 295(20), 139(75), 96(100).

5 Esimerkki 23

/2'- (1H-indatsol-3-yyli)-/spiro(1-atsabisyklo-
/2,2,2/oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli)-hydrokloridi

kuivaa kloorivetyä johdettiin liuoksen läpi, jossa oli indatsoli-3-karbonitriiliä (2,3 g) kuivassa metanolissa (50 ml) tunnin ajan. Liuotin poistettiin sitten vakuuissa ja jäännös liuotettiin uudelleen kuivaan metanoliin (50 ml). Tunnin kuluessa lisättiin liuos, jossa oli 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo/2,2,2/oktaania (3,51 g) kuivassa metanolissa (50 ml). Liuosta lämmitettiin sitten kiehua 18 tuntia, jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 2-norm. kloorivetyhappoon (100 ml), uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 100 ml), tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 12 0,88-mol. ammoniumhydroksidiliuoksella, ja uutettiin dikloorimetaanilla (6 x 100 ml). Lopulliset orgaaniset uutteen pestiin eetterillä (100 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin valkeata kiinteätä ainetta. Käsittelemällä ylimäärin käytetyn kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa ja kiteyttämällä uudelleen etnaolista saatiin otsikon yhdistettä (950 mg). sp. 187-189°C.

Saatu: C, 52,73; H, 6,04; N, 14,86; C₁₆H₂₀N₄OCl₂.

2/3H₂O.edellyttää C, 52,72; H, 6,16; N, 14,63%;

30 δ_H (360MHz, DMSO) 1,95 (3H, bm, CH₂CH₂N).

2,36 (1H, bm, CH₂CH₂N), 2,54 (1H, bm,

CHCH₂CH₂N), 3,24 (3H, bm, CH₂CH₂N), 3,41 (3H, bm, CH₂CH₂N), 4,22 (1H, d, J = 14,4Hz,

C=N-CH₂), 4,39 (1H, d, J = 14,4Hz, C=N-CH₂).

35

7,40 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, H-6), 7,52 (1H, t, $J = 7,2\text{Hz}$, H-5), 7,71 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, H-6), 8,15 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$, H-7), 8,85 (1H, bs, H-1); m/z 282 (M^+ , 40), 145' (20), 121 (15), 108 (10), 97 (80), 96 (100), 82 (50), 69 (30).

5 Esimerkki 24

2'-(1-etyyli-1H-indol-3-yyli)-spiro[1-atsabisyklo[2,2,2]-oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli]-dihydrokloridi-dihydraatti

- Liuokseen, jossa oli 2'-(1H-indol-3-yyli)spiro[1-atsabisyklo[2,2,2]-oktaani-3,5' (4'H)-oksatsoli]-boraanini-kompleksia (1,0 g, 3,4 mmoolia) tetrahydrofuraanissa (40 ml) typen suojaamana, lisättiin natriumhydridiä (55 %:sta suspensiota öljyssä, 0,18 g). 45 minuutin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa lisättiin etyyli-jodidia (0,64 g). 8 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin kloorivedyn metanoli-liuoksen kanssa. 3 tunnin lämmittämisen jälkeen 60°C :ssa seos haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin veteen ja pestiin dikloorimetaanilla. Vesiliuos tehtiin emäkiseksi 0,88-mol. ammoniumhydroksidilla. Tämä liuos uutettiin sitten dikloorimetaanilla (3 x 100 ml). Orgaaniset uutteet kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin metanoliin ja käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksen ja eetterin kanssa, jolloin saatiin ruskeata kiinteätä ainetta. Kiinteä aine liuotettiin minimimäärään kuumaa propan-2-olia ja sekoitettiin puuhiilen kanssa. Liuos suodatettiin ja annettiin jäähtyä, jolloin saatiin otsikon yhdistettä kermanvärisenä, kierteisenä kiinteänä aineena (0,24 g), $194-196^{\circ}\text{C}$;
- 30 ^1H (360MHz, D_2O) 1,51-1,55 (3H, t, $J = 7,3$, CH_3), 2,08-2,27 (3H, m), 2,78 (1H, s, kaksi CH_2), 2,53 (1H, m, CH), 3,44-3,46 (2H, t), 3,61-3,66 (2H, m, CH_2), 3,86-3,90 (1H, d, $J = 15,1\text{Hz}$), 4,12-4,16 (1H, d, $J = 15,1\text{Hz}$, CH_2), 4,21-4,25 (1H, d, $J = 11,9\text{Hz}$), 4,50-4,53 (1H, d, $J = 11,9\text{Hz}$, CH_2), 4,36-4,42 (2H, q, $J = 7,3\text{Hz}$, CH_2); m/z 309 (M^+).

Esimerkki 25

a) 2'-(5-nitro-1-metyyli-indol-3-yyli)-7-spiro(1-atsabisyklo-2,2,2-oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli)-boraani-kompleksi

- 5 2'-(5-nitro-1H-indol-3-yyli)-7-spiro(1-atsabisyklo-
 2,2,2-oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli)-boraani-kompleksia
 (3 g) suspendoitiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (80 ml)
 typpi-atmosfäärin suojaamana. Lisättiin natriumhydridiä
 (211 mg 55 %:sta dispersiota öljyssä) ja liuosta sekoit-
 10 tettiin kunnes vedyn kehittyminen lakkasi. Kymmenen mi-
 nuutin aikana lisättiin tiputtamalla metyylijodidia
 (1,25 g), ja saatua seosta sekoitettiin neljä tuntia
 huoneen lämpötilassa. Kirkkaankeltainen sakka suoda-
 tettiin erilleen ja kiteytettiin uudelleen absoluuttisi-
 15 sesta etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä
 (2,7 g), sp. 195-200°C;
 δ_H (360MHz, DMSO- d_6) 1,76 (4H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 2,07
 (1H, brm, $\underline{CHCH_2CH_2N}$), 2,9-3,1 (4H, brm
 $\underline{CH_2CH_2}$), 3,6 (2H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 3,89 (1H, d,
 20 J = 15,4Hz, $\underline{CH_2-C-O}$), 3,92 (3H, s, N- $\underline{CH_3}$), 4,10
 (1H, d, J = 15,4Hz, $\underline{CH_2-C-O}$), 7,76 (1H, d, J =
 11,6Hz, H-7), 8,14 (1H, dd, J = 11,6, 1,0Hz, H-6),
 8,21 (1H, s, H-2), 8,96 (1H, d, J = 1,0Hz, H-4); m/z
 (M⁺, 80% vapaata emästä) 340 (80), 310 (30), 250 (15),
 25 191 (30), 154 (95), 132 (20), 96 (100), 82 (40).

b) 2'-(5-nitro-1-metyyli-indol-3-yyli)-7-spiro(1-atsabi-
 syklo-2,2,2-oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli)-tetrahydro-
 kloridi

- 30 2'-(5-nitro-1-metyyli-indol-3-yyli)-7-spiro(1-
 atsabisyklo-2,2,2-oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli)-boraani-
 kompleksia (250 mg) suspendoitiin absoluuttiseen metano-
 liin, joka oli kyllästetty HCl-kaasulla, voimakkaasti
 sekoittaen. Liuosta lämmitettiin 55°C:ssa kolme tuntia,
 jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja liuotin poistettiin
 35 vakuumissa. Jäännös kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta

etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (100 mg)
sp. 245-250°C.

Saatu: C, 44,76; H, 5,16;

N, 11,54; $C_{18}H_{24}N_4O_3Cl_4$ edellyttää C, 44,46;

5 H, 4,98; N, 11,52%; δ_H (360MHz, D_2O) 2,10 (3H,

brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 2,51 (1H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 2,75

(1H, brm, $\underline{CHCH_2CH_2N}$), 3,46 (2H, brm,

$\underline{CH_2CH_2N}$), 3,64 (2H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 3,85 (2H,

d, J = 14,4Hz, $R_2C\underline{CH_2N}$), 3,97 (3H, s, N- $\underline{CH_3}$),

10 4,12 (2H, d, J = 14,4Hz, $R_2C-\underline{CH_2}-N$), 4,23 (2H, d,

J = 10,8Hz, C=N- $\underline{CH_2}$), 4,78 (2H, d, J = 10,8Hz,

C=N- $\underline{CH_2}$), 7,63 (1H, d, J = 7,2Hz, H-7), 8,16 (1H,

dd, J = 7,2, 1,0Hz, H-6), 8,44 (1H, s, H-2), 8,6 (1H,

d, J = 1,0Hz, H-4); m/z (M^+ , 50%, vapaata emästä 340

15 (50), 310 (10), 203 (10), 157 (15), 139 (50), 96

(100), 82 (45).

Esimerkki 26

20 /2'-(5-metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7spiro(1-
atsabisyklo/2,2,2/oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-tri-
hydrokloridi

a) 5-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti

Trifluorietikkahappoanhydridiä (15 ml) lisättiin
jäähdytettyyn (0°C) liuokseen, jossa oli 5-metoksi-1H-
25 indolia (10 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (200 ml)
kuivan N_2 -atmosfäärin suojaamana. Liuoksen annettiin
lämmetä huoneen lämpötilaan yön aikana, kaadettiin
veteen (500 ml), ja vaaleanpunainen kiinteä aine suo-
datettiin erilleen. Tämä suspendoitiin uudelleen veteen
30 (300 ml), lisättiin natriumhydroksidia (30 g) ja liuos-
ta lämmitettiin kiehua kolme tuntia. Liuos jäähdy-
tettiin sitten 10°C:seen, neutraloitiin pH-arvoon 2
väkevällä HCl:llä, kiinteä aine eristettiin suodatta-
malla ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin otsikon
35 yhdistettä (4,4 g), sp. 215-220°C;

δ_{H} (360 MHz, DMSO- d_6) 3.78 (3H, s, OCH_3), 6.81 (1H, dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz, H-6), 7.35 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-7), 7.49 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-4), 7.93 (1H, s, H-2); m/z 191 (M^+ , 70), 147 (80), 104 (100), 77 (40).

b) 5-metoksi-1H-indoli-3-karboksiamidi

Oksalyylikloridia (3,0 g) lisättiin tiputtaen sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattia (4,4 g) tetrahydrofuraanissa kuivan N_2 -atmosfäärin suojaamana. Liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön ajan, liuotin poistettiin vakuuissa, ja jäännös liuotettiin uudelleen kuivaan 1,2-dikloori-etaaniin. Liuoksen läpi johdettiin kuivaa ammoniakkaa 1,5 tunnin ajan ja liuosta sekoitettiin edelleen kolme tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten liuos suodatettiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleanpunaisena jauheena (6,1 g), sp. 260°C (hajoten); δ_{H} (360 MHz, DMSO- d_6) 3.76 (3H, s, OCH_3), 6.75 (1H, dd, $J = 6.5, 1.0$ Hz, H-6), 7.30 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-7), 7.49 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-4), 8.15 (1H, s, H-2) m/z 190 (M^+ , 100), 147 (30), 91 (55).

c) 5-metoksi-1H-indoli-3-karbonitriili

5-metoksi-1H-indoli-3-karboksiamidia (6,1 g) käsiteltiin kymmenen minuutin ajan kiehuvan POCl_3 (65 ml) kanssa. Ylimääräinen POCl_3 poistettiin suurtyhjössä (0,1 mmHg) ja jäännökseen lisättiin seosta vesi/0,88-mols. NH_4OH suhteessa 1:1 (100 ml). Saatu liuos uutettiin CHCl_3 :lla (4 x 100 ml), käsiteltiin puuhiilen (10 g) kanssa, kuivatettiin (MgSO_4), suodatettiin ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin ruskeata kiinteätä ainetta. Kiteyttämällä uudelleen heksaanista saatiin otsikon yhdistettä vaaleanruskeina neulasina (3,3 g) sp.

147°C; δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 3,86 (3H, s, OCH_3), 6,90 (1H, dd, $J = 7,5$, 1,0Hz, H-6), 7,13 (1H, d, $J = 1,0$ Hz, H-4), 7,36 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-7), 7,67 (1H, s, H-2).

5 d) 5-metoksi-1-metyyli-1H-indoli-3-karbonitriili

Liuosta, jossa oli 5-metoksi-1H-indoli-3-karbonitriiliä (550 mg) kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml), käsiteltiin NaH:n kanssa (152 mg 55 %:sta dispersiota öljyssä). Liuosta sekoitettiin kuivan typpi-atmosfäärin suojaamana kunnes vedyn kiehittyminen lakkasi. Sitten lisättiin metyylijodidia (0,45 mg) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Sitten liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (50 ml), pestiin vedellä (2 x 25 ml), 10 kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkeina prismoina (480 mg); sp. 105-108°C; δ_H (360MHz $CDCl_3$) 3,84 (3H, s, OCH_3), 3,87 (3H, s, NCH_3), 20 6,98 (1H, dd, $J = 7,5$, 1,0Hz, H-6), 7,12 (1H, d, $J = 1,0$ Hz, H-4), 7,31 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-7), 7,61 (1H, s, H-2); m/z 186 (M^+ 100), 171 (90), 143 (80), 116 (20), 101 (15), 89 (15).

25 e) Metyyli-(5-metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imidaattihydrokloridi

Kuivaa kloorivetykaasua johdettiin liuoksen läpi, jossa oli 5-metoksi-1-metyyli-1H-indoli-3-karbonitriiliä (100 mg) kuivassa metanolissa (50 ml) 1,5 tunnin ajan. Liuos jäähdytettiin 0°C:seen ja suodatettiin, jolloin saatiin otsikon yhdistettä vaaleanpunaisina neulasina (260 mg), sp. (hajoten); 30

δ_H (360MHz, $CDCl_3$) 3,79 (3H, s, NCH_3), 3,89 (6H, s, 2 x OCH_3), 6,93 (1H, dd, $J = 7,5, 1,0$ Hz, H-6), 7,22 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-7), 7,65 (1H, d, $J = 1,0$ Hz, H-4), 7,70 (1H, s, H-2); m/z 219 ($M^+ + 1$, 100), 188 (60), 145 (20), 117 (10).

f) 2'-(5-metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7-spiro-1-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoliboraani-kompleksi

3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo[2,2,2]-oktaani-boraanikompleksi (262 mg) lisättiin kuivassa metanolissa (50 ml) kolmenkymmenen minuutin aikana sekoitettuun liuokseen, jossa oli metyyli-(5-metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridia (260 mg) kuivassa metanolissa (100 ml) kuivan typpi-atmosfäärin suojaamana. Seosta lämmitettiin kiehua-

en kuusi tuntia, jäädytettiin huoneen lämpötilaan, liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä seosta 4 % metanolia/dikloorimetaani, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena (260 mg), sp. 198°C;

($CDCl_3$) 1,77 (3H, brm, $\underline{CH_2}CH_2N$), 2,15 (1H, brm, $\underline{CH}CH_2CH_2N$), 2,26 (1H, brm, $\underline{CH_2}CH_2N$), 2,98 (2H, brm, $CH_2\underline{CH_2}N$), 3,08 (1H, d, $J = 14,0$ Hz, $CH-C-\underline{CH_2}N$), 3,13 (2H, brm, $CH_2\underline{CH_2}N$), 3,39 (1H, d, $J = 14,0$ Hz, $CH-C-\underline{CH_2}N$), 3,81 (3H, s, OCH_3), 3,85 (1H, d, $J = 13,5$ Hz, $C=N-\underline{CH_2}$), 3,89 (3H, s, NCH_3), 4,17 (1H, d, $J = 13,5$ Hz, $C=N-CH_2$), 6,95 (1H, dd, $J = 7,0, 1,0$ Hz, H-6), 7,24 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-7), 7,55 (1H, s, H-2), 7,61 (1H, d, $J = 1,0$ Hz, H-4); m/z (M^+ vapaa emäs, 25%:) 325 (20), 205 (30), 139 (15), 83 (100).

g) $\underline{2}'$ -(5-metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\underline{7}$ spiro-(1-atsabisyklo $\underline{2},2,2$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-tri-hydrokloridi

5 $\underline{2}'$ -(5-metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\underline{7}$ spiro-(1-atsabisyklo $\underline{2},2,2$ oktaani-3',5'(4'H)-oksatsoli)-boraani-kompleksi (260 mg) liuotettiin metanoliin (50 ml), joka oli aikaisemmin kyllästetty HCl-kaasulla. Liuosta lämmitettiin 55°C:ssa neljä tuntia, jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin poistettiin vakuumissa. Jäännös kiteytettiin uudelleen kuivasta etanolist, jolloin saatiin otsikon yhdistettä valkeina neulasina (210 mg), sp. 210-214°C.

Saatu: C 49,67; H, 6,46; N,

9,39; $C_{19}H_{26}N_3O_2Cl_3 \cdot 2,5H_2O$ C,
15 49,46; H, 6,22; N, 9,12%; δ_H (360MHz, D_2O)
2,09 (4H, brm, $CHCH_2CH_2N$), 2,71 (1H, brm, $CHCH_2CH_2N$), 3,58 (4H, brm, CH_2CH_2N), 3,87 (1H, d, J = 11,0Hz, CH-C- CH_2N), 3,91 (6H, s, OCH_3 , NCH_3), 4,06 (1H, d, J = 11,0Hz, CH-C- CH_2N), 4,15 (1H, d, J = 13,0Hz, C=N- CH_2),
20 4,45 (1H, d, J = 13,0Hz, C=N- CH_2), 7,14 (1H, dd, J = 7,0, 1,0Hz, H-6), 7,35 (1H, d, J = 1,0Hz, H-4), 7,56 (1H, d, J = 7,0Hz, H-7), 8,26 (1H, s, H-2); m/z
25 325 (M^+ , 40), 188 (30), 139 (40), 96 (100).

Esimerkki 27

$\underline{2}'$ -(5-hydroksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\underline{7}$ spiro(1-atsabisyklo $\underline{2},2,2$ oktaani-1H-3,5'(4'H)-oksatsoli)-hydrokloridi

30 a) $\underline{2}'$ -(5-metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\underline{7}$ spiro-(1-atsabisyklo $\underline{2},2,2$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)
 $\underline{2}'$ -(5-metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\underline{7}$ spiro-(1-atsabisyklo $\underline{2},2,2$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-boraani-kompleksi (1,9 g) liuotettiin metanoliin (100 ml),
35 joka oli aikaisemmin kyllästetty kloorivetykaasulla.

Liuosta lämmitettiin 55°C:ssa kolme tuntia, jäädytettiin huoneenlämpötilaan, ja jäännös liuotettiin veteen (50 ml). Vesiliuos tehtiin emäksiseksi 0,88-mol.

5 NH₄OH:lla pH-arvoon 11, uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 50 ml), ja kuivattiin (MgSO₄); sitten liuotin poistettiin vakuumissa. Puhdistamalla kromatografioimalla silikageelillä käyttämällä eluenttina dikloorimetaani/metnaoli-seosta (99:1) saatiin otsikon yhdistettä värittömänä öljynä (1,1 g);

10 ¹H (360MHz, CDCl₃) 1,54 (1H brm. CH₂CH₂N), 1,60 (2H brm. CH₂CH₂N) 1,68 (1H, brm. CHCH₂CH₂N), 2,21 (1H, brm. CH₂CH₂N) 2,84 (2H, brm. CH₂CH₂N), 2,84 (1H, d, J = 10,8Hz CH-C-CH₂N), 3,1 (2H, brm. CH₂CH₂N), 3,3 (1H, d, J = 10,8Hz CH-C-CH₂N) 3,70 (1H, d, J = 14,5Hz C = N CH₂), 3,79 (3H, s, OCH₃), 3,89 (3H, s, NCH₃) 4,17 (1H, d, J = 14,5Hz C = N CH₂), 6,92 (1H, dd, J = 10, 10Hz, H-6), 7,21 (1H, d, J = 10Hz, H-7), 7,57 (1H, s, H-2), 7,66 (1H, d, J = 10Hz H-4); m/z 325 (M⁺, 60%), 188(25), 139(60), 96(100), 82(50).

20

b) /2'-(5-hydroksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7spiro-(1-atsabisyklo/2,2,2/oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-trihydrokloridi-hydraatti

25 /2'-(metoksi-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)-7spiro-(1-atsabisyklo/2,2,2/oktaani-3,5'(4'H)-oksatsolia (160 mg) liuotettiin kuivaan dikloorimetaaniin (50 ml) ja jäädytettiin -78°C:seen kuivan typpi-atmosfäärin suojaamana. Lisättiin booritribromidia

30 (0,63 g) ja muodostuneen liuokseen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan kolmen tunnin aikana. Sitten reaktio sammutettiin murskatuilla jäillä (10 g), tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 7,5 0,-88-mol. NH₄OH:lla, uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 100 ml) ja orgaaniset uutteet kuivattiin (MgSO₄). Suodattamalla ja

35

poistamalla liuotin vakuuissa saatiin keltaista hart-
sia. Käsittelemällä kloorivedyn eetteriliuoksen ylimää-
rän kanssa, suodattamalla ja kiteyttämällä uudelleen
talteen otettu kiinteä aine saatiin otsikon yhdistet-
tä valkeina neulasina (120 mg); sp. 215-220°C(hajoten).

Saatu: C, 50,99; H, 6,06; N, 9,50; $C_{18}H_{21}N_3O_2 \cdot 3HCl$
0,3H₂O edellyttää C, 50,73; H, 5,81; N, 9,86 δH
(360MHz, D₂O) 2,21 (3H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 2,48
(1H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 2,72 (brm $\underline{CH_2CH_2CH_2N}$)
3,45 (2H, brm, $\underline{CH_2CH_2N}$), 3,65 (2H, brm,
10 $\underline{CH_2CH_2N}$), 3,84 (1H, J = 14,0Hz, $\underline{CH-C-CH_2N}$),
3,90 (3H, s, $\underline{NCH_3}$), 4,10 (1H, d, J = 14,0Hz,
 $\underline{CH-C-CH_2N}$) 4,18 (1H, d, J = 14,5Hz, C = N- $\underline{CH_2}$),
4,45 (1H, d, J = 14,5Hz, C = N- $\underline{CH_2}$) 7,02 (1H, dd, J
15 = 10, 10Hz, H-6), 7,29 (1H, d, J = 10Hz H-4), 7,50
(1H, d, J = 10Hz, H-7), 8,24 (1H, s, H-2); m/z
311(M⁺, vapaa emäs, 40%), 174(20), 156(25), 139(40),
96(100), 82(60).

20 Esimerkki 28

/2'-(1,5-dimetyyli-1H-indol-3-yyli)-/spiro(1-atsabi-
syklo/2,2,2/oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-2,1 hydroklo-
ridi-hydraatti

25 a) Metyyli-(1,5-dimetyyli-1H-indol-3-yyli)-imidaatti-
hydrokloridi

Kuivaa kloorivetykaasua johdettiin kuplina vedel-
lä jäähdytetyn liuoksenläpi, jossa oli 1,5-dimetyyli-
2H-indoli-3-nitriiliä (0,3 g, 1,8 mmoolia) metanolissa
(30 ml), kunnes se oli kyllästynyt. Oltuaan paikoillaan
30 3 päivää, haihduttamalla kuiviin ja trituroimalla eet-
terillä, otsikon yhdistettä saatiin värittöminä kitei-
nä (0,38 g); sp. 128-130°C;

δ_H (360MHz, DMSO- d_6), 2,45 (3H, s, CH_3), 3,91 (3H, s, N- CH_3), 4,30 (3H, s, OCH_3), 7,21 (1H, d, $J = 8,4$, CH), 7,55 (1H, d, $J = 8,4$, CH), 7,74 (1H, s, CH), 8,76 (1H, s, CH), 10,28 (1H, s, NH), 11,16 (1H, s, NH); m/z 202 M^+ .

b) $\bar{2}'$ -(1,5-dimetyyli-1H-indol-3-yyli)- $\bar{7}$ spiro(1-atsabisyklo $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-2,1-hydrokloridi-hydraatti

Liuos, jossa oli metyyli-(1,5-dimetyyli-1H-indol-3-yyli)imidaattihydrokloridia (0,37 g, 1,55 mmoolia) metanolissa (30 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo $\bar{2},2,2\bar{7}$ oktaani-boraani-kompleksia (0,29 g, 1,70 mmoolia) metanolissa (15 ml). Sen jälkeen kun oli lämmitetty kiehattaen 24 tuntia, lisättiin kloorivedyn metanoliliuosta (30 ml) ja reaktioseosta lämmitettiin kiehattaen 3 tuntia. Kuiviin haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin veteen ja pestiin dikloorimetaanilla. Vesifaasi tehtiin emäk-siseksi ammoniumhydroksidilla ja uutettiin dikloorime-taanilla (3 x 100 ml). Yhdistetyt utteet pestiin (H_2O), kuivatettiin ($MgSO_4$) ja liuottimet haihdutettiin pois. Jäännös liuotettiin etanoliin ja käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa, jolloin saatiin otsikon yhdis-tettä (0,35 g), sp. 242-243°C.

Saatu: C, 56,47; H, 6,68; N,

10,35; Cl, 18,53; $C_{19}H_{23}N_3O \cdot 2 \cdot HCl \cdot H_2O$
edellyttää C, 56,49; H, 6,76; N, 10,40; Cl, 18,53%;

δ_H (360MHz, D_2O) 2,02-2,32 (3H, m, 1 CH_2 :sta ja CH_2), 2,44-2,58 (4H, m, CHH ja CH_3), 2,72-2,78 (1H, m, CH), 3,42-3,52 (2H, m, CH_2), 3,56-3,74 (2H, m, CH_2), 3,87 (1H, d, $J = 15,1$, $CHHN$), 3,94 (3H, s, NCH_3), 4,11 (1H, d, $J = 15,1$, $CHHN$), 4,21 (1H, d, $J = 12$, $CHHN$), 4,50 (1H, d, $J = 12$, $CHHN$), 7,36 (1H, d, $J = 8,4$, CH), 7,57 (1H, d, $J = 8,5$, CH), 7,68 (1H, s, CH), 8,35 (1H, s, CH); m/z 309 M^+ .

Esimerkki 29

$\underline{2}'$ -(1,7-dimetyyli-1H-indol-3-yyli)- $\underline{7}$ spiro(1-atsabisyklo-
 $\underline{2}$, $\underline{2}$, $\underline{2}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-2,1 hydrokloridi-
 1,5 hydraatti

- 5 a) Metyyli-(1,7-dimetyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridi

Noudattamalla menetelmää 28a 1,7-dimetyyli-1H-indol-3-nitriilin (0,75 g, 4,4 mmoolia) annettiin reagoida, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,76 g), sp. 205-7°C;
 10 δ_{H} (360MHz, DMSO- d_6), 2,76 (3H, s, CH_3), 4,17 (3H, s, NCH_3), 4,27 (3H, s, OCH_3), 7,07 (1H, d, J = 7,2, CH), 7,17 (1H, t, J = 7,5, CH), 7,77 (1H, d, J = 8,1, CH), 8,66 (1H, s, CH); m/z 202 M^+ .

- 15 b) $\underline{2}'$ -(1,7-dimetyyli-1H-indol-3-yyli)- $\underline{7}$ spiro(1-atsabisyklo- $\underline{2}$, $\underline{2}$, $\underline{2}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)-2,1 hydrokloridi-1,5 hydraatti

Noudattamalla menetelmää 28b metyyli-(1,7-dimetyyli-1H-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridin (0,24 g, 1,0 mmoolia) ja 3-aminometyyli-3-hydroksi-1-atsabisyklo-
 20 $\underline{2}$, $\underline{2}$, $\underline{2}$ oktaani-boraani-kompleksin (0,19 g, 1,1 mmoolia) annettiin reagoida keskenään, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,18 g), sp. 204-6°C.

Saatu: C, 55,33; H, 6,81; N,

- 25 10,20; CL 17,88; $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 2,1 \text{HCl} \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$
 edellyttää C, 55,26; H, 6,86; N, 10,17; Cl, 18,03; δ_{H} (360MHz, D_2O) 1,98-2,28 (3H, m, CHH ja CH_2), 2,44-2,54 (1H, m, CHH), 2,66-2,72 (1H, m, CH), 2,78 (3H, s, CH_3), 3,38-3,46 (2H, m, CH_2N), 3,52-3,68 (2H, m, CH_2N), 3,81 (1H, d, J = 15, CHHN), 4,06 (1H, d, J = 15, CHHN), 4,15 (1H, d, J = 12,4, CHHN), 4,18 (3H, s, NCH_3), 4,43 (1H, d, J = 12,4, CHHN), 7,19 (1H, d, J = 7,3, CH), 7,29 (1H, t, J = 7,8, CH), 7,76 (1H, d, J = 7,9, CH), 8,22 (1H, s, CH); m/z 309 (M^+ , vapaa emäs).
- 30

Esimerkki 30

$\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})-\underline{7}\text{spiro}(8\text{-atsabisyklo-}$
 $\underline{3},\underline{2},\underline{1}\text{oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli})\text{-dihydrokloridi-}$
 hydraatti

- 5 Seosta, jossa oli $\underline{8}$ -bentsyyli-2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\underline{7}\text{spiro}(8\text{-atsabisyklo}\underline{3},\underline{2},\underline{1}\text{oktaani-3,5'}$
 (4'H)oksatsoli)-dihydroklorididihydraattia (0,095 g,
 0,2 mmoolia) metanolissa, ravisteltiin 10-%:sen palla-
 dium-hiilen kanssa 45 psi:n vetypaineessa 6 tuntia.
- 10 Katalyytti suodatettiin pois ja metanoli haihdutettiin
 pois. Jäännös kiteytettiin metanoli/eetteri-seoksesta,
 jolloin saatiin otsikon yhdistettä (0,035 g), sp. $196-8^{\circ}\text{C}$;
 δ_{H} (360MHz, D_2O). 2,16-2,30 (4H, m, kaksi CH_2), 2,60 (2H, d,
 $J = 12,5$, CH_2), 2,68 (2H, dd, $J = 15,1$, 3,3,
 15 CH_2), 3,95 (3H, s, NCH_3), 4,34-4,40 (4H, m, 2x CH
 and CH_2N), 7,44 (1H, dt, $J = 7,2$, 1,1, CH), 7,49
 (1H, dt, $J = 7,2$, 1,3, CH), 7,66 (1H, dd, $J = 7,5$,
 1,4, CH), 7,98 (1H, dd, $J = 7,1$, 1,5, CH), 8,26 (1H,
 s, CH); m/z 295 (M^+ , vapaa emäs).

20

Esimerkki 31

Tabletin valmistus

- Tabletteja, jotka sisältävät vastaavasti 1,0, 2,0,
 25,0, 26,0, 50,0 ja 100,0 mg seuraavia yhdisteitä,
 valmistetaan alla kuvatulla tavalla:
- 25 $\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})-\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo-}$
 $\underline{2},\underline{2},\underline{2}\text{oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli})$
 $\underline{8}\text{-metyyli-2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli})-\underline{7}\text{spiro}(8\text{-atsa-}$
 $\text{bisyklo}\underline{3},\underline{2},\underline{1}\text{oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli})$
- 30 $\underline{2}'-(5\text{-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli})-\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabi-}$
 $\text{syklo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\text{oktaani-3,5'-(4'H)-oksatsoli})$
 $\underline{2}'(1\text{H-indol-3-yyli})-\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo}\underline{2},\underline{2},\underline{2}\text{oktaani-}$
 $3,5'-(4'H)-oksatsoli)$
 $\underline{2}'-(1\text{-metyyli-1H-indol-3-yyli})-\underline{7}\text{spiro}(1\text{-atsabisyklo-}$
 35 $\underline{3},\underline{3},\underline{1}\text{nonaani-4,5'-(4'H)-oksatsoli})$

$\frac{1}{2}$ '-(1-syklopropyyli-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\frac{1}{2}$ spiro(1-atsabisyklo $\frac{1}{2}$,2,2 $\frac{1}{2}$ oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli)
 $\frac{1}{2}$ '-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)- $\frac{1}{2}$ spiro(1-atsabisyklo- $\frac{1}{2}$,2,1 $\frac{1}{2}$ heptaani-3,5'(4'H)-oksatsoli).

5

Taulukko annoksista, jotka sisältävät
 1-25 mg aktiivista yhdistettä

		Määrä, mg		
	Aktiivinen yhdiste	1,0	2,0	25,0
10	Mikrokiteinen selluloosa	49,25	48,75	37,25
	Modifioitu ravinto-maissi-tärkkelys	49,25	48,75	37,25
	Magnesiumstearaatti	0,50	0,50	0,50

15

Taulukko annoksista, jotka sisältävät
 26-100 mg aktiivista yhdistettä

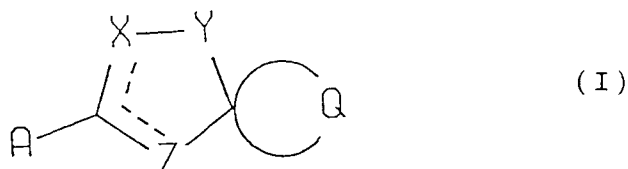
		Määrä, mg		
	Aktiivinen yhdiste	26,0	50,0	100,0
	Mikrokiteinen selluloosa	52,0	100,0	200,0
20	Modifioitu ravinto-maissitärkkelys	2,21	4,25	8,5
	Magnesiumstearaatti	0,39	0,75	1,5

Aktiivinen yhdiste ja laktoosi-kokonaisuudessaan,
 25 ja osa maissitärkkelyksestä sekoitetaan ja granuloidaan
 10 % maissitärkkelystä sisältäväksi pastaksi. Muodostu-
 nut granulaatti seulotaan, kuivataan ja sekoitetaan
 jällellä olevan maissitärkkelyksen ja magnesiumstearaatin
 kanssa. Muodostunut granulaatti puristetaan sitten tab-
 30 leteiksi, jotka sisältävät 1,0 mg, 2,0 mg, 25,0 mg,
 26,0 mg, 50,0 mg ja 100,0 mg aktiivista aineosaa tab-
 lettia kohden.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten heterosyklisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava

5

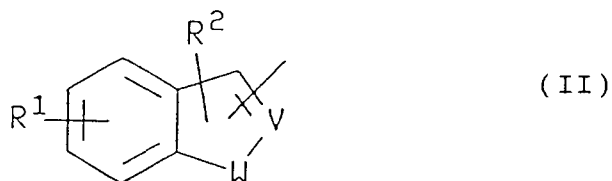


10 jossa

pisteviiva merkitsee mahdollista kemiallista sidosta toisessa kahdesta mahdollisesta asemasta;

A on ryhmä, jolla on kaava

15



20 jossa R¹ on vety, hydroksi, C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₆-alkenyyli, C₂₋₆-alkynyyli, C₁₋₆-alkoksi, bentsyylioksi, hydroksi-C₁₋₆-alkyyli, halogeeni, amino, syaani, nitro, ryhmä -CONR⁶R⁷ tai -SO-NR⁶R⁷, joissa R⁶ ja R⁷ itsenäisesti ovat vety, C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₆-alkenyyli tai C₂₋₆-alkynyyli; R² on vety, halogeeni, C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkoksi tai C₁₋₆-alkyylikarbonyyli; V merkitsee typpeä, ryhmää -CH= tai -C= ; ja W merkitsee happea, rikkiä tai ryhmää -NR⁸, jossa R⁸ on vety, C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₆-alkenyyli tai C₂₋₆-alkynyyli;

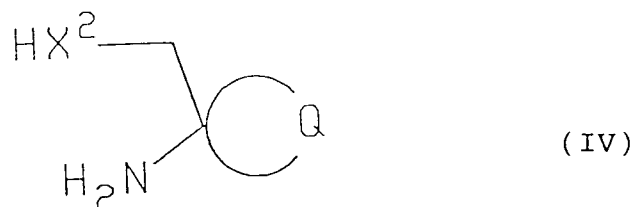
25 kaksi vastineista X, Y ja Z ovat samoja tai erilaisia ja kukin merkitsee happea, rikkiä tai typpeä; ja jäljellä oleva ryhmä X, Y tai Z on hiili, tai Y on karbonyyli (C=O); ja

30 Q on atsasyklisen tai atsabisyklisen rengassysteemin tähte, tai sen suolan tai lääke-esiasteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

35

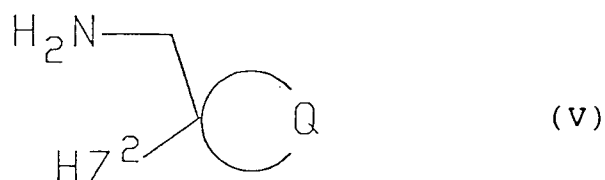
(A) kaavan $A\text{-CO}_2\text{H}$ mukaisen karboksyylihapon reaktiokykyinen johdannainen saatetaan reagoimaan joko yhdisteen kanssa, jolla on kaava

5



10 tai yhdisteen kanssa, jolla on

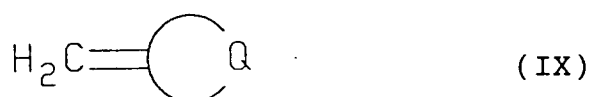
15



jolloin X^2 ja Z^2 ovat happi tai rikki ja A ja Q ovat edellä määriteltäviä; tai

20 (B) kaavan $A\text{-C}\equiv\text{N}^+\text{-O}^-$ mukainen nitrilioksidisi saatetaan reagoimaan alkeenin kanssa, jolla on kaava

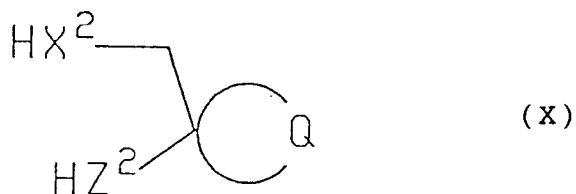
25



jossa X ja Q ovat edellä määriteltäviä; tai

(C) kaavan $A\text{-CHO}$ mukainen aldehydi saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

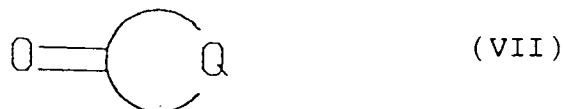
30



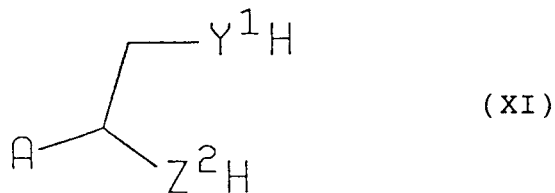
35

jossa X^2 ja Z^2 itsenäisesti merkitsevät happea tai rikkiä ja A ja Q ovat edellä määriteltäviä; tai

(D) atsasyklinen tai atsabisyklinen ketoni, jolla on kaava



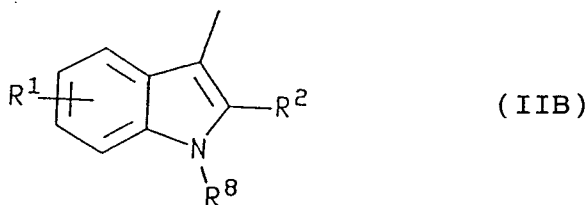
10 saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



15

jolloin Y^1 ja Z^2 itsenäisesti merkitsevät happea tai rikkiä ja A ja Q ovat edellä määriteltäviä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A merkitsee indolia, jolla on kaava



25

jossa R^1 , R^2 ja R^8 ovat patenttivaatimuksessa 1 määriteltäviä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste [2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)]spiro(1-atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli) tai sen suola tai lääke-esiaste.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste [8-metyyli-2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)]spiro(8-

35

atsabisyklo[3,2,1]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli) tai sen suola tai lääke-esiaste.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-
5 diste [2'-(5-fluori-1-metyyli-1H-indol-3-yyli)]spiro(1-
atsabisyklo[2,2,2]oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli) tai sen
suola tai lääke-esiaste.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-
10 diste [2'-(1H-indol-3-yyli)]spiro(1-atsabisyklo[2,2,2]-
oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli tai sen suola tai lääke-esias-
te.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-
15 diste [2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)]spiro(1-atsabisyk-
lo[3,3,1]-nonaani-4,5'(4'H)-oksatsoli) tai sen suola tai
lääke-esiaste.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-
20 diste [2'-(1-syklopropyylimetyyli-1H-indol-3-yyli)]spi-
ro(1-atsabisyklo[2,2,2]-oktaani-3,5'(4'H)-oksatsoli) tai
sen suola tai lääke-esiaste.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yh-
25 diste [2'-(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)]spiro(1-atsabisyk-
lo[2,2,1]heptaani-3,5'(4'H)-oksatsoli tai sen suola tai
lääke-esiaste.