



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 173732

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 209/14, 209/16

Styret for det industrielle rettsvern

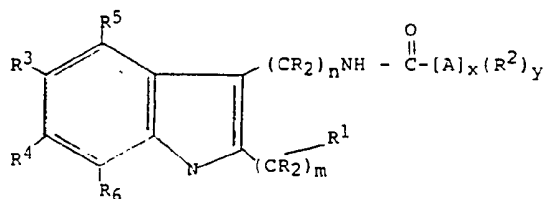
(21) Søknadsnr	900790	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	20.05.88, PCT/US88/01859
(22) Inng. dag	19.02.90	(85) Videreføringsdag	19.02.90
(24) Løpedag	20.05.88	(30) Prioritet	17.08.87, US, 86062
(41) Alm. tilgj.	26.03.90		17.08.87, US, 86290
(44) Utlegningsdato	18.10.93		

(71) Patentsøker	Nelson Research & Development Co, 1001 Health Sciences Road West, Irvine, CA 92715, US
(72) Oppfinner	Margarita L. Dubocovich, Chicago, IL, US James V. Peck, Costa Mesa, CA, US Atef A. Helmy, Anaheim, CA, US
(74) Fullmektig	Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, Oslo

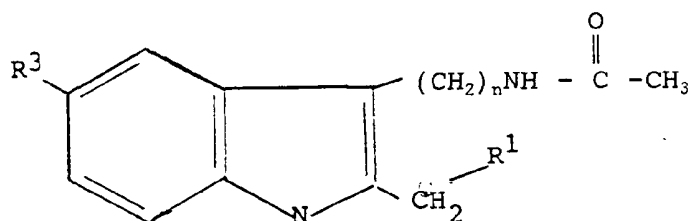
(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av 2-arylsubstituerte N- acetyltryptaminer

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Forbindelsene representert ved generell formel (I), hvor R^1 er et arylradikal som har fra 4-14 karbonatomer; R^2 er valgt fra gruppen som består av hydrogen, laverealkyl og fenyldradikaler; A er O, S eller N; m er 1-3; n er 1-3; x er 0 eller 1 og y er 1 når A er O eller S og y er 2 når A er N, deres anvendelse som melatoninantagonister og fremstilling.



Denne oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-arylsubstituerte N-acetyltryptaminer med formelen:



n er 1 - 3,

R¹ er eventuelt med lavere alkyl eller lavere alkoksy substituert fenyl, eller naftyl,

R³ er valgt fra gruppen som består av hydrogen, eller laverealkoksy. Disse har farmakologisk virkning, f.eks. melatoninantagonistvirkning og fremgangsmåter for synteser av disse.

Melatonin, 5-metoksy-N-acetyltryptamin, er et hovedhormon i glandula pinealis. Syntesen og sekresjonen av melatonin viser en døgnvariabel rytme som forandrer seg med årstidene og med alder, f.eks. pubertet og begynnende alderdom. Rytmen viser seg å være resultat av både endogene mekanismer og signaler fra omgivelsene, mest merkbart utsettelse av pattedyr for lys som inhiberer melatoninsyntese og sekresjon. Melatonin formodes å være den hormonelle formidler av fotoperiodiske forandringer. Det er tegn som tyder på at melatonin er involvert i reguleringen av døgnvariable rytmer og en rekke nerve- og endokrine funksjoner. Melatonin har vært implisert i en rekke humane lidelser, spesielt de som vedrører kronobiologiske abnormaliteter. Forskere har foreslått å administrere melatonin for å lette eller forhindre forstyrrelser i døgnvariable rytmer forårsaket av den hurtige kryssing av tidssoner, dvs. jetlag eller forandringer i arbeidsskift fra natt til dag. Se europeisk patentsøknad 0 126 630 av Short et al.

Det har vært foreslått at melatonin formidler

virkningene av forkortelse av dager med vinterdepressive symptomer på årstidspåvirket lidelse (SAD) og at symptomene på SAD er et resultat av sekresjon av melatonin, enten på en unormal måte eller i en populasjon som er unormalt følsom overfor dens virkninger. Se Rosenthal et al., J. Neural Transm. (1986) [suppl] 21:257-267. Således anvender Lewy i Science, vol 235 på s. 352-354, klart lys for å undertrykke nattlig melatoninproduksjon i mennesker og har vist at denne behandling reverserer de depressive symptomer hos pasienter med SAD.

Melatoninanaloger er blitt studert m.h.t. sine virkninger på reproduksjonssystemet, spesifikk antigonadevirkning og inhibering av frigjøring av luteiniserende hormon (LH); se Flaugh et al., Journal of Medicinal Chemistry, (1979) 22:63-69.

Frohn et al., Life Sciences, vol. 27, s. 2043-2046, Pergamon Press og Clemens et al., J. Neural Transm. (1986) [suppl] 21:451-459 beskriver melatoninanaloger hvor virkningen av slike analoger er relatert til struktur. Analoger med forbedret metabolsk stabilitet, f.eks. 2-metyl-6,7-diklormelatonin, er beskrevet.

Heward og Hadley (1975) Life Sci. 17:1167-1168, rapporterte en in vitro-metode for å måle melatoninresponsen på forskjellige indolaminer, inkludert melatonin og 5-metoksy-N-acetyltryptamin, ved froskehudbelysning. Av forbindelsene beskrevet i denne artikkel ble bare N-acetyltryptamin og N-acetylserotonin rapportert å ha "melatoninblokkerende virkning".

Dubocovich, Evr. J. Pharmacol. 105:193-194, 1984, rapporterte også at N-acetyltryptamin kompetitivt virket antagonistisk mot den inhibitoriske virkning av melatonin i kyllingretina, hvilket således demonstrerte melatoninblokkerende virkning ved en mere følsom in vitro-metode enn anvendt av Heward og Hadley.

Således er det klart at det er en fortsatt interesse for å utvikle melatoninanaloger og anvende slike melatoninanaloger for behandling av kronobiologiske, nerve- og endokrine

tilstander.

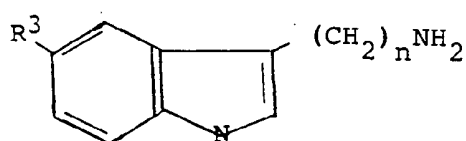
Beskrivelse av tegningene

Fig. 1 viser den romlige orientering av forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse, hvor den langsgående akse i indolenheten og i 2-arylsubstituenten er polyplanare som beskrevet her og har melatoninantagonistvirkning; og fig. 2 viser en nært relatert analog hvor en slik langsgående akse er uniplanar som beskrevet her og er fremsatt hypotetisk som ikke å vise melatoninantagonistvirkning.

Fig. 3a er en konsentrasjon-responskurve og 3b er en Schild-kurve som viser melatoninantagonistvirkningen til én av de foretrukne forbindelsen i henhold til den foreliggende oppfinnelse.

De nye forbindelser som kan ha melatoninantagonistvirkning eller agonistvirkning fremstilles ifølge oppfinnelsen som følger:

(a) at man omsetter en tryptaminforbindelse som har den generelle formel:

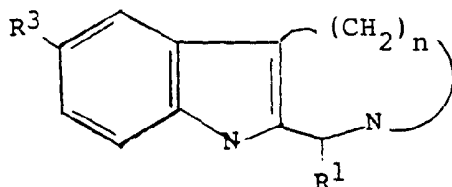


hvor hver R^3 er som ovenfor angitt;

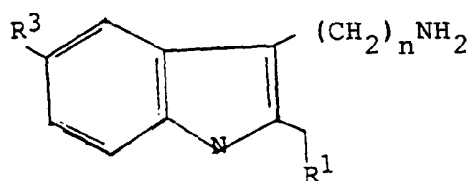
med et aldehyd representert ved den generelle formel:



hvor R^1 er som ovenfor angitt i nærvær av en syre og får en 1-benzyltetrahydrokarbolinforbindelse som har den generelle formel:

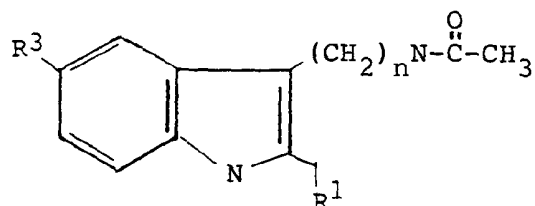


(b) reduserer nevnte karbolin i trinn (a) og får en forbindelse som har den generelle formel:



og,

(c) acetylerer forbindelsen i trinn (b) og oppnår et 2-arylsubstituert N-acetyltryptamin som har den generelle formel:



De nye fremstilte forbindelser har melatoninagonistisk eller antagonistisk virkning og er anvendbare i behandling av jetlag, depresjon og andre abnormaliteter som kan være forbundet med døgnvariable eller årstidsvariable rytmer og/eller mengden av melatonin i kroppen og/eller funksjoner regulert ved hormonet melatonin.

I forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse er den langsgående akse i indolringen og 2-arylsubstituenten fortrinnsvis polyplanare. Dvs. den

longitudinelle akse i indoldelen (se A i fig. 1) er fortrinnsvis orientert slik at den ligger i et forskjellig plan fra R1 (se B i fig. 1). For å oppnå denne orientering må R1 være forbundet med indoldelen ved en metylen- eller polymetylenbro, dvs. m er et helt tall fra 1-3, men ikke 0. Det er også lagt merke til at siden R1 er en "volumgivende" gruppe, er en slik polyplanar orientering av forbindelsen fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelse energifavorisert.

De fremstilte forbindelser kan anvendes til å behandle enhver lidelse som lindres ved å etterligne eller inhibere melatoninfunksjon eller influere på døgnvariable rytmer ved å administrere en terapeutisk effektiv mengde av en eller flere av forbindelsene til en pasient med en slik lidelse.

Videre kan de anvendes til å behandle kronobiologiske lidelser, f.eks. årstidsaffektive lidelser (SAD), søvn- lidelser, og symptomer slik som døsighet og tretthet som er forbundet med forstyrrelser i sove/våke-sykler (f.eks. jetlag, arbeidere på nattskift etc.) ved å administrere en terapeutisk effektiv mengde av én eller flere av disse forbindelsene til en pasient som lider av én eller flere av slike kronobiologiske lidelser, samt å behandle forskjellige psykiatriske lidelser relatert til forstyrret melatoninfunksjon eller influert av melatonin og døgnvariable rytmer, f.eks. affektive lidelser (mani og depresjon), alkoholisme og stress, ved å administrere en terapeutisk effektiv mengde av én eller flere av de fremstilte forbindelsene til en pasient med én eller flere slike psykiatriske lidelser.

Videre kan man behandle eller indusere forskjellige endokrinrelaterte tilstander tilskrevet forandret melatoninfunksjon eller influert av melatonin og biologiske rytmer, spesielt vedrørende regulering av reproduktiv modning og funksjon, f.eks. idiopatisk forsinket pubertet, for tidlige fødselsveer og antifertilitet, ved å administrere en terapeutisk effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene til en pasient som lider av eller som ønsker å indusere én

eller flere av slike endokrinrelaterte tilstander. I tillegg kan de fremstilte melatoninantagonistforbindelser anvendes til å behandle eller forebygge glaukom ved å senke det intraokkulare trykk, og å manipulere kroppsvekt ved å administrere en effektiv mengde av én eller flere av melatoninagonistforbindelsene her.

Til slutt kan de foreliggende melatoninagonistene anvendes til å manipulere avlscyklene i dyr ved å administrere til slike dyr en effektiv mengde av én eller flere av forbindelsene fremstilt i henhold til foreliggende oppfinnelse.

Hovedsakelig kan en farmakologisk effektiv daglig dose være fra 0,01 mg/kg til 100 mg/kg pr. dag, og fortrinnsvis fra 0,1 mg/kg til 25 mg/kg pr. dag, idet vi selvfølgelig har i minne at når vi velger den passende dosering i ethvert spesifikt tilfelle, må pasientens vekt, generelle helse, metabolisme, alder og andre faktorer som har innflytelse på responsen overfor medikamentet, tas i betraktning. En spesielt foretrukket dose er 1,0 mg/kg pr. dag.

En farmasøytisk doseringsenhetsform omfatter fra omtrent 2 mg til 500 mg av en forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen.

Det farmasøytiske preparat kan være i en form som er egnet til oral anvendelse, f.eks. som tabletter, vandige eller oljesuspensjoner, dispergerbare pulvere eller granula, emulsjoner, harde eller myke kapsler, eller siruper eller eliksirer.

Preparater for oral anvendelse kan fremstilles i henhold til enhver fremgangsmåte kjent på fagområdet for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger, og slike preparater kan inneholde ett eller flere midler valgt fra gruppen som består av søtningsmidler, aromastoffer, fargestoffer og konserveringsmidler for å gi et farmasøytisk elegant og velsmakende preparat. Tabletter inneholder den aktive bestanddel i blanding med ikke-toksiske farmasøytisk akseptable tilsetningsstoffer som er egnet til fremstilling av tabletter.

Disse tilsetningsstoffer kan f.eks. være inerte fortyn-

ningsmidler, f.eks. kalsiumkarbonat, natriumkarbonat, laktose, kalsiumfosfat eller natriumfosfat; granulerende og oppløsende midler, f.eks. maisstivelse eller alginstivelse; bindemiddel, f.eks. stivelse, gelatin eller akasie; og smørende midler, f.eks. magnesiumstearat, stearinsyrer eller talkum. Tablettene kan være ubelagt eller de kan være belagt ved kjente teknikker for å forsinke oppløsning og adsorpsjon i fordøyelseskanalen. Derved kan en opprettholdt virkning over en lengre periode gis.

Formuleringer til oral anvendelse kan også presenteres som harde gelatinkapsler, hvor den aktive bestanddel blandes med et inert fast fortynningsmiddel, f.eks. kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som bløte gelatinkapsler, hvor den aktive bestanddel blandes med et oljemedium, f.eks. arakisolje, parafin i væskeform eller olivenolje.

Vandige suspensjoner inneholder den aktive forbindelse i blanding med tilsetningsstoffer egnet til fremstilling av vandige suspensjoner. Slike tilsetningsstoffer er suspensjonsmidler, f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumalginat, polyvinylpyrrolidon, gummitragant og gummiakasie; dispersjons- eller fuktemidler kan være et naturlig forekommende fosfatid, f.eks. lecitin, eller kondensasjonsprodukter av et alkyleneoksyd med fettsyrer, f.eks. polyoksyetylenstearat, eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksyd med langkjedealifatiske alkoholer, f.eks. heptadekaetylenoksy-cetanol eller kondensasjonsprodukter av etyleneoksyd med delvise estere dannet fra fettsyrer og en heksitol, f.eks. polyoksyetylenorbitolmonooleat, eller kondensasjonsprodukt av etyleneoksyd med delvise estere dannet fra fettsyrer og heksitolanhydrid, f.eks. polyoksyetylenorbitanmonooleat. De nevnte vandige suspensjoner kan også inneholde ett eller flere konserveringsmidler, f.eks. etyl, n-propyl eller p-hydroksybenzoat, ett eller flere fargestoffer, ett eller flere aromastoffer og ett eller flere søtningsmidler, slik som sukrose, sakkarin eller natrium eller kalsiumcyklammat.

Dispergerbare pulvere eller granula egnet til

fremstilling av en vandig suspensjon ved tilsetning av vann gir den aktive bestanddel i blanding med et dispergerings- eller fuktemiddel, suspenderingsmiddel og ett eller flere konserveringsmidler. Egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler er eksemplifisert ved de som allerede er nevnt ovenfor. Tilleggstilsetningsstoffer, f.eks. søtning-, aroma- og fargestoffer, kan også være tilstede.

Syruper og eliksirer kan utformes med søtningsmidler, f.eks. glyserol, sorbitol eller sukrose. Slike formuleringer kan også inneholde et demulgerende middel, et konserveringsmiddel og aroma- og fargestoffer. De farmasøytiske sammensetninger kan være i form av et sterilt injiserbart preparat, f.eks. som en steril, injiserbar vandig suspensjon. Denne suspensjon kan utformes i henhold til den kjente fagkunnskap ved å anvende de egnede dispergerings- eller fuktemidler og suspenderingsmidler som er blitt nevnt ovenfor.

Det sterile injiserbare preparat kan også være en steril, injiserbar løsning eller suspensjon i et ikke-toksisk parenteralt akseptabelt fortynnings- eller løsningsmiddel, f.eks. som en løsning i 1,3-butandiol.

De farmasøytiske preparater inkluderer også sammensetninger til transdermal og/eller intranasal adminisering. Således kan forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse være forbundet med et penetreringsforbedrende middel, slik som 1-n-dodekylazacyklopentan-2-on eller de andre penetreringsforbedrende midler beskrevet i US-patent nr. 3 991 203 og 4 122 170 for å beskrive penetreringsforbedrende midler som kan inngå i de transdermale eller intranasale preparater.

De farmasøytiske preparater kan formuleres som tabletter eller på annen måte, slik at det for hver hundre vektdeler av preparatet foreligger mellom 5 og 95 vektdeler av den aktive bestanddel. Doseringsenhetsformen vil hovedsakelig inneholde mellom omtrent 1 mg og omtrent 100 mg av den aktive bestanddel av formelen fremsatt ovenfor.

Fra den foregående formuleringsomtale er det klart at

preparatene kan administreres oralt eller parenteralt. Begrepet parenteral som anvendt her inkluderer subkutan injeksjon, intravenøs, intramuskulær eller intrasternal injeksjon eller fusjonsteknikker.

For å illustrere oppfinnelsen, er følgende eksempler gitt.

Eksempel 1

Fremstilling av 2-benzyl-N-acetyltryptamin

8,0 g (0,05 M) tryptamin, 5,8 g (0,055 M) benzaldehyd og 440 ml 0,125N svovelsyre ble blandet sammen og oppvarmet i en omrørt 1 liters rund kolbe til 70-75°C i 24 timer. Det resulterende presipitat ble filtrert av og omkrystallisert fra en løsning av etanol gjort basisk med ammoniumhydroksyd. Det resulterende frie amin hadde et smeltepunkt på 168-174°C.

4,10 g (0,026 m) av produktet ovenfor (1-benzyltetrahydrokarbolinhydroklorid) ble kombinert med 600 mg 10% palladium på karbon, 30 ml iseddiksyre og 180 ml deionisert vann. Denne blanding ble plassert i en gassbeholder under omtrent 6,8 atm. hydrogen oppvarmet til 35°C. Reaksjonen ble fortsatt i 6 timer og så latt avkjøles til romtemperatur over natten. Denne blanding ble filtrert og filtratet ekstrahert med diklormetan. Den vandige løsning ble så behandlet med ammoniumhydroksyd, og det resulterende presipitat filtrert av, vasket med vann og tørket. Smeltepunktet var 159-163°C. Utbytte: 2,2 g (54%).

0,3 g (0,0012 M) av produktet ovenfor (2-benzyltryptamin) ble oppløst i etylacetat og gjort basisk med flere dråper ammoniumhydroksyd. 50 mg kaliumkarbonat ble tilsatt, med 0,3 ml (0,01 M) eddiksyreanhydrid.

Denne blanding ble rørt i 15 minutter ved romtemperatur under nitrogen. Vann ble tilsatt, og den organiske fase ble separert. Dette ble vasket med saltvann og tørket med magnesiumsulfat. Konsentrasjon ga en rest som ble rensset ved kolonnekromatografering (C-18 kolonne, metanol/vanngradient) for å gi 0,075 g (21%) 2-benzyl-N-acetyltryptamin.

Elementæranalyse: C 77,94%, H 6,89%, N 9,39%. Teoretisk: C

78,05%, H 6,89%, N 9,58%.

Eksempel 2

Fremstilling av 2-benzyl-5-metoksy-N-acetyltryptamin.
5-metoksytryptamin ble anvendt i stedet for tryptamin
(eksempel 1) for å gi forbindelsen ovenfor.

Eksempel 3

Fremstilling av 2-(4-metoksy)benzyl-N-acetyltryptamin.
p-metoksybenzaldehyd ble anvendt i stedet for
benzaldehyd (eksempel 1) for å gi forbindelsen ovenfor.

Eksempel 4

Fremstilling av 2-(4-metyl)benzyl-N-acetyltryptamin.
p-tolualdehyd ble anvendt i stedet for benzaldehyd
(eksempel 1) for å gi forbindelsen ovenfor.

Eksempel 5

Fremstilling av 2-(1-naftyl)metyl-N-acetyltryptamin.
1-naftaldehyd ble anvendt i stedet for benzaldehyd
(eksempel 1) for å gi forbindelsen ovenfor.

Melatoninreseptormåling

Melatonin er blitt vist å inhibere dopaminfrigjøring fra kaninretina via en spesifikk reseptormekanisme (Dubocovich, 1983, Nature, 306:782-784 og 1985, J. Pharmacol. Exp. Ther. 234:395-401). Kompetitive antagonist er forventet å forhindre nedgang i dopaminfrigjøring ved melatonin og forskyve melatoninkonsentrasjon-frigjøringskurven mot høyere konsentrasjoner.

Fremgangsmåte: Fremgangsmåten til Dubocovich, 1985, ble anvendt for å demonstrere melatoninreseptorantagonistvirkning. I korte trekk ble dopaminfrigjøring frembragt in vitro ved elektrisk feltstimulering (32 Hz, 2 min. 20 mA, 2 msek.) av kaninretinastykker som var blitt forhåndsmerket med 3H-dopamin. Frigjøring ble bestemt som prosenten av total

vevsradioaktivitet som ble frigjort under stimulering minus det spontane frigjøringsnivå bestemt før og etter stimulering. To perioder med stimulering (S_1 og S_2) ble påført med 40 minutters mellomrom i hvert eksperiment. Resultater er uttrykt som forholdet mellom frigjøring i S_2 og frigjøring i S_1 .

I kontrollforsøkene var melatonin i forskjellige konsentrasjoner tilstede i løpet av S_2 , og frigjøring ble undertrykket i forhold til hva som ble sett i S_1 . For å teste for antagonistvirkning ble det tilsatt et forbinder 40 minutter før S_1 og som tilstede under resten av forsøket som involverte tilsetning av melatonin under S_2 -perioden. Forhåndsforsøk ble kjørt med forbinderen alene i S_2 for å teste for alle direkte virkninger av forbinderne på dopaminfrigjøring.

Forsøk 1

Forbinderen i eksempel 1 hadde ingen signifikante direkte virkninger på hverken spontan eller stimulert dopaminfrigjøring når testet ved konsentrasjoner på 0,1-10 μM (som vist i figuren, modifiserte ikke forbinderen i seg selv kontrollforholdet S_2/S_1). Tilstedeværelse av økende konsentrasjoner av melatonin (1pM-100nM) i S_2 minsket progressivt S_2/S_1 -forholdet. Konsentrasjonen av melatonin som inhiberte frigjøring med 50% (IC_{50}) var 0,04 nM. Som vist i fig. 3a, ble effektiviteten av enhver gitt melatoninkonsentrasjon minsket ved å øke konsentrasjoner av denne forbinder, og melatoninkonsentrasjon-responskurvene ble forskjøvet parallelt mot høyre (hvilket økte IC_{50} -verdiene). Som vist i fig. 3a var melatonin enten fraværende (åpne symboler) eller tilstede i forskjellige konsentrasjoner (utfylte symboler) under S_2 . Forbinderen i eksempel 1 (N-0774) var tilstede under både S_1 og S_2 i en konsentrasjon på 0,1 μM ($\blacktriangle$), 1 μM ($\blacksquare$) eller 10 μM ($\blacklozenge$). Affinitetskonstanten (KB) for antagonister kan estimeres fra Schild-kurven vist i fig. 3b (Arunlakshana og Schild, 1959, Br. J. Pharmacol. 14:48-58); og i tilfellet av denne forbinder ble den estimerte KB funnet å være 20 nM.

Konklusjon: Forbindelsen fra eksempel 1,2-benzyl-N-acetyltryptamin, er en sterk, kompetitiv antagonist ved melatoninreseptorer.

Forsøk 2

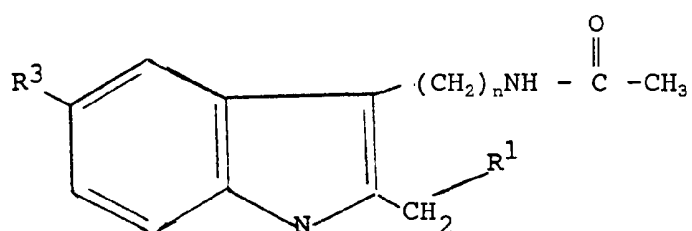
Melatoninreseptormålingen beskrevet ovenfor ble anvendt til å teste forbindelser 1-5 for aktivitet. Forbindelsene inhiberte ikke ^3H -dopaminfrigjøring fra kaninretina når tilstede alene i løpet av S_2 -perioden med elektrisk stimulering. Imidlertid virket alle forbindelsene signifikant antagonistisk mot 0,1 nM melatonin's evne til å inhibere ^3H -dopaminfrigjøring som vist i følgende tabell:

Tabell

	³ H-dopaminfrigjøring	
	S ₂ /S ₁	(n) *
Kontroll	0,98% 0,05	(14)
Melatonin (0,1 nM)	0,48% 0,004	(26)
Melatonin + forbindelse i eksempel 1:		
10 ⁻⁷ M	0,65% 0,07	(4)
10 ⁻⁶ M	0,91% 0,09	(5)
10 ⁻⁵ M	0,94% 0,09	(3)
Melatonin + forbindelse i eksempel 2:		
10 ⁻¹⁰ M	0,56% 0,2	(5)
10 ⁻⁹ M	0,92% 0,04	(3)
10 ⁻⁸ M	0,87% 0,02	(2)
10 ⁻⁷ M	1,07% 0,04	(5)
Melatonin + forbindelse i eksempel 3:		
10 ⁻⁷ M	0,69% 0,04	(3)
10 ⁻⁸ M	0,92% 0,05	(3)
Melatonin + forbindelse i eksempel 4:		
10 ⁻⁶ M	0,86% 0,10	(3)
Melatonin + forbindelse i eksempel 5:		
10 ⁻⁶ M	0,75% 0,10	(4)
*(n) Antall eksperimentelle observasjoner		

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-arylsubstituerte N-acetyltryptaminer med formelen:



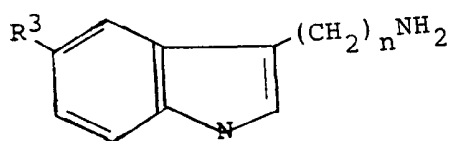
n er 1 - 3,

R¹ er eventuelt med lavere alkyl eller lavere alkoksy substituert fenyl, eller naftyl,

R³ er valgt fra gruppen som består av hydrogen, eller laverealkoksy,

k a r a k t e r i s e r t v e d

(a) at man omsetter en tryptaminforbindelse som har den generelle formel:

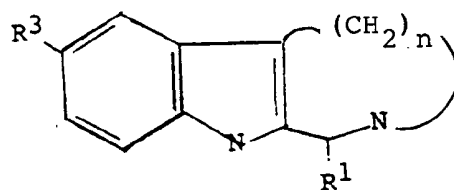


hvor hver R³ er som ovenfor angitt;

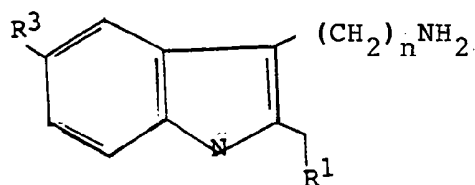
med et aldehyd representert ved den generelle formel:



hvor R¹ er som ovenfor angitt i nærvær av en syre og får en 1-benzyltetrahydrokarbolinforbindelse som har den generelle formel:

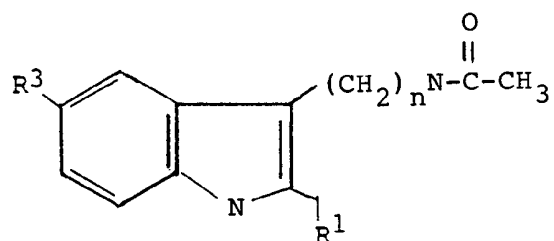


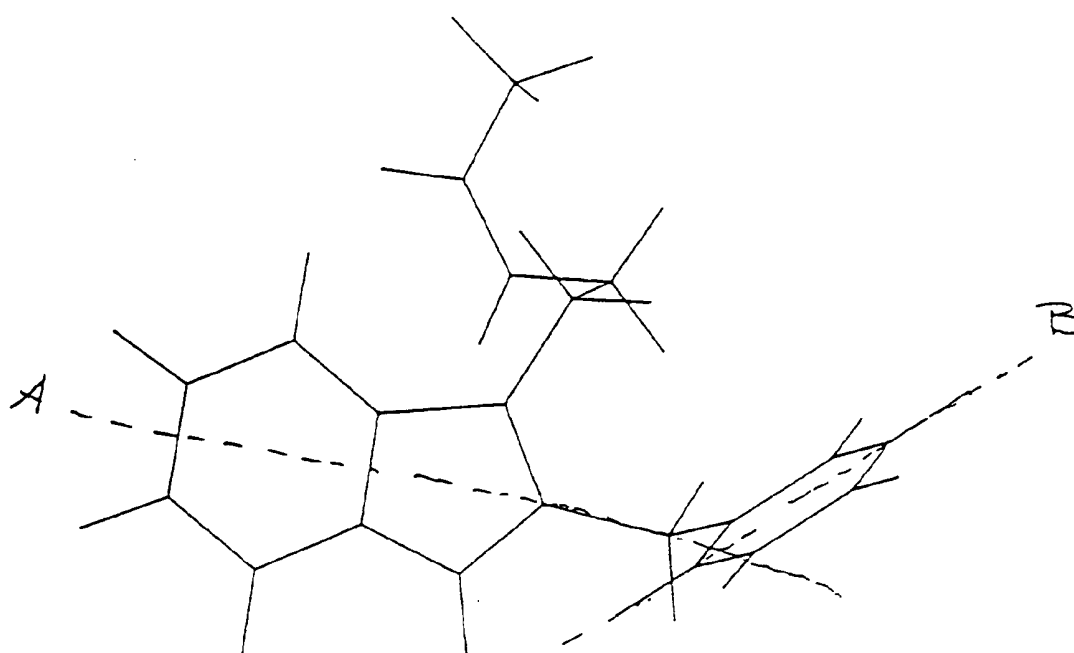
(b) reduserer nevnte karbolin i trinn (a) og får en forbindelse som har den generelle formel:



og,

(c) acetylerer forbindelsen i trinn (b) og oppnår et 2-arylsubstituert N-acetyltryptamin som har den generelle formel:

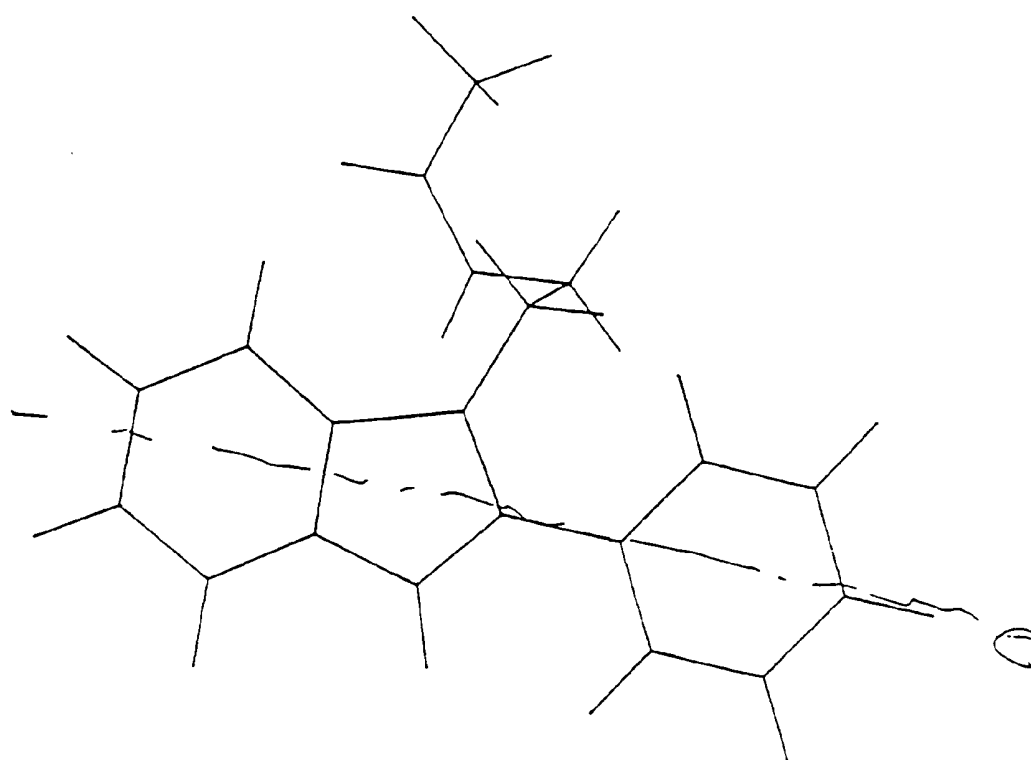




FIGUR 1

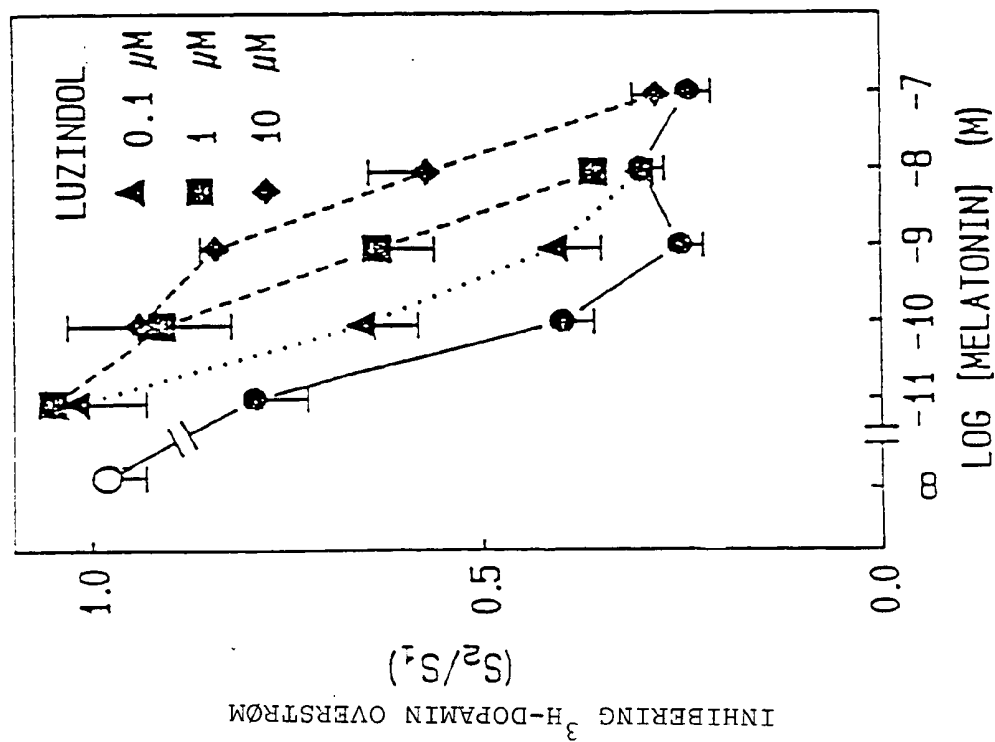
2/3

173732

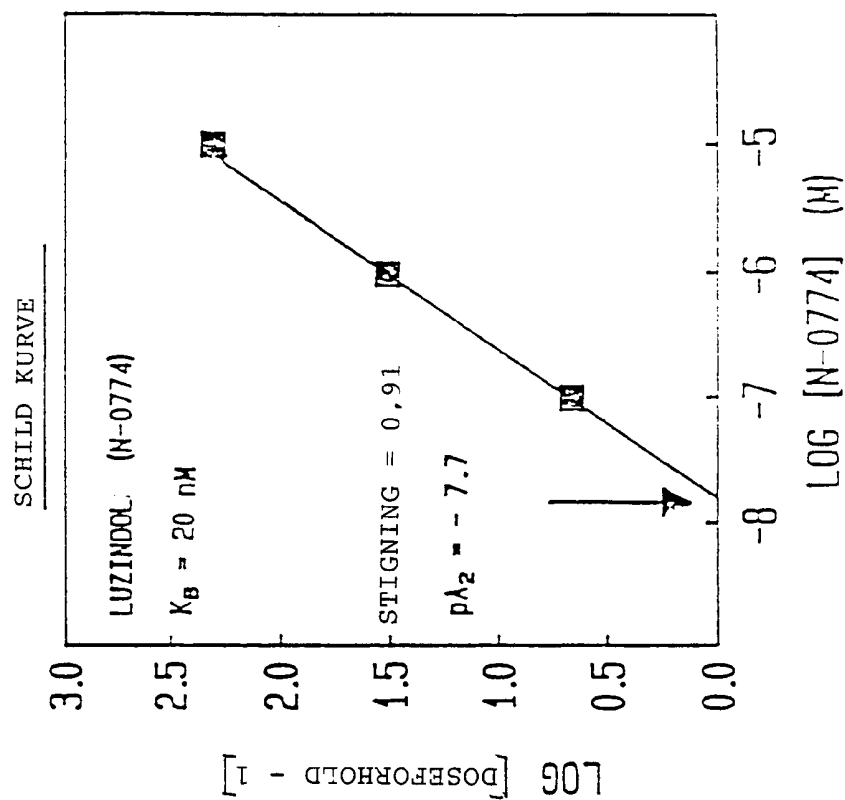


FIGUR 2

LUZINDOL (N-0774) VIRKER ANTAGONISTISK MOT DEN MELATONIN-INDUSERTE INHIBERING AV
DEN KALSIUM-AVHENGIGE FRIGJØRING AV ^3H -DOPAMIN FRA KANIN RETINA



FIGUR 3A



FIGUR 3B