

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 923440 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **923440**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D487/06

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.07.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.07.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.02.1993**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

31.07.1991 DE 4125292

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Kali-Chemie Pharma GmbH, Postfach 220 Hannover, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Benson, Werner, BRD, SAKSA, (DE)

2 •van Charldorp, Karin, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

3 •Gregory, Peter Colin, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Wolf, Klaus-Ullrich, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Preuschoff, Ulf, Uelzen 5, SAKSA, (DE)

6 •Tulp, Martin, BRD, SAKSA, (DE)

7 •Hulkenberg, Ton, Netherlands, ALANKOMAAT, (NL)

8 •van Wijngaarden, Ineke, Belgium, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Boco IP Oy Ab, Itämerenkatu 5, 00180 Helsinki

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

6-okso-atsepinoindoli-yhdisteet sekä menetelmät ja välituotteet niiden valmistamiseksi

6-oxo-azepinoindolföreningar samt förfaranden och mellanprodukter för deras framställning

6-okso-atsepinoindoliyhdisteet sekä menetelmä ja välituotteet niiden valmistamiseksi

6-oxo-azepinoindolföreningar samt förfarande och mellanprodukt för framställning därav

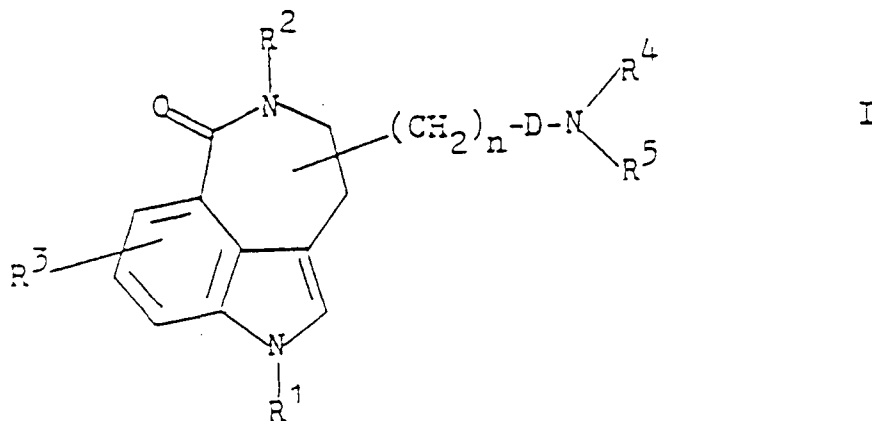
Oheisen keksinnön kohteena ovat uudet, rengasrungon 3- tai 4-asemassa mahdollisesti substituotuneen aminoalkyylijäännöksen käsittävät 6-okso-3,4,5,6-tetrahydro-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolijohdannaiset ja niiden suolat ja näitä yhdisteitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet sekä menetelmät ja välituotteet näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

Japanilaisessa patenttihakemuksessa JP 1 034 988 on kuvattu 6-okso-tetrahydroatsepinoindolit, joita voidaan käyttää välituotteina diureettisesti vaikuttavia tetrahydroatsepinoindoleja valmistettaessa. Japanilaisen patenttihakemuksen JP 57 144 286 perusteella tunnetaan tetrahydroatsepinoindolit, joilla on sepelsuonia laajentavia ominaisuuksia.

Oheinen keksintö perustuu tehtävään valmistaa uusia 6-okso-3,4,5,6-tetrahydro-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoliyhdisteitä, joilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia.

Nyt on todettu, että näillä uusilla 6-okso-3,4,5,6-tetrahydro-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolijohdannaisilla, joiden rengasrungon 3- tai 4-asemassa on mahdollisesti substituotunut aminometyyli- tai aminoetyyliryhmä, on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti edullista farmakologista vaikutusta ruuansulatuskanavassa, niiden tunnusomaisen piirteen ollessa mahan liikkuvuutta edistävä vaikutus. Näillä yhdisteillä on lisäksi 5-HT₁-kaltaisiin reseptoreihin kohdistuvat serotoniini-agonistiset vaikutukset, mikä on osoituksena migreenitiloihin edullisesti vaikuttavista ominaisuuksista. Näiden vaikutustensa ansiosta keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää mahan liikkuvuushäiriöiden sekä migreenin hoitoon.

Näin ollen oheisen keksinnön kohteena ovat uudet yhdisteet, joilla on yleinen kaava I



missä

R^1 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyli- tai sykloalkyylialkyyli-ryhmää tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyyliarenkaastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkoksilla, hydroksilla, halogeenilla tai alemmalla alkyyllillä,

R^2 tarkoittaa vetyä tai typpiä suhteen α -asemastaan mahdollisesti alemmalla alkoksilla substituoitunutta alempaa alkyyli-ryhmää,

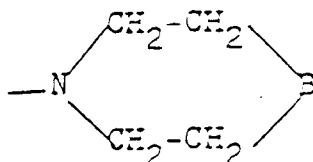
R^3 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, halogeenia tai, mikäli substituentit R^1 , R^2 , R^4 ja/tai R^5 eivät sisällä alempia alkoksiryhmiä, myös hydroksia,

n on 1 tai, mikäli $-(CH_2)_n$ -ketju sijaitsee rengasrunon 4-asemassa, myös 2,

R^4 tarkoittaa vetyä, 1-5 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, 4-9 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyyliarenkaastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla, ja

R^5 tarkoittaa vetyä, 1-5 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, 4-9 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyyliarenkaastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla, tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä sen typpiätomien, johon ne ovat sitoutuneet, kanssa heterosyklisen ryhmän, jolla on yleinen kaava a



a

missä

B tarkoittaa sidosta, metyleeniryhmää, happea tai iminoryhmää $-NR^6-$, missä R^6 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliliä tai fenyyliä tai bentsyyliä, jotka ovat mahdollisesti substituoituneet fenyyliarenkaastaan alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla, ja

D tarkoittaa sidosta tai, mikäli R^4 ja R^5 eivät tarkoita vetyä, myös $-N=CH-$ ryhmää,

sekä niiden fysiologisesti siedetyt happoadditiosuolat.

Mikäli kaavan I mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat substituentit sisältävät alempia alkyyliryhmiä, nämä alkyyliryhmät voivat olla suora- tai haaraketjuisia ja käsittää erityisesti 1-4, edullisesti 1-2 hiiliatomia, metyylin ollessa edullinen. Mikäli substituentit tarkoittavat halogeenia tai käsittävät halogeenisubstituentteja, niin tällöin halogeenina tulevat erityisesti kysymykseen fluori, kloori tai bromi, edullisesti kloori.

Substituentti R^1 on edullisesti vety. Mikäli R^1 tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää, se voi olla suora- tai haaraketjuinen tai syklinen ja käsittää edullisesti 1-4 hiiliatomia, ollen erityisesti metyyli. Mikäli R^1 tarkoittaa fenyyli(alempi alkyyliryhmä), sen alkyleeniketju voi sisältää 1-4 hiiliatomia. Fenyyliarenkas voi olla substituoitumaton tai mono- tai disubstituoitunut alemmalla alkoksilla, edullisesti metoksilla, tai myöskin halogeenilla, hydroksilla tai alemmalla alkyylillä. Sykloalkyylialkyylijäännökset R^1 voivat sisältää 3-6 hiiliato-

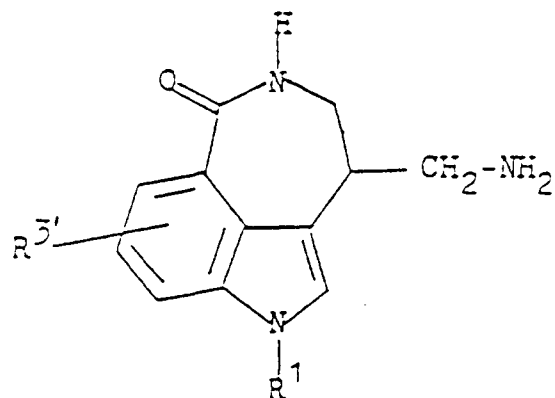
mia käsittäviä sykloalkyyli-ryhmiä ja 1-3 hiiliatomin käsittävän alkyleeniketjun.

Substituentti R^2 on edullisesti vety. Mikäli R^2 on alempi alkyyli, se voi sisältää 1-4, erityisesti 1 tai 2 hiiliatomia, ja se on edullisesti substituoitunut alemmalla alkoksilla, erityisesti metoksilla, ollen esimerkiksi metoksimetyyli-ryhmä.

Atsepiinirenkaan substituentti sijaitsee edullisesti 3-asemassa. R^4 ja/tai R^5 voivat tarkoittaa vetyä tai suora- tai haaraketjuista alkyyliä, jossa on korkeintaan 5 hiiliatomia, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, esimerkiksi syklopropyyliä tai sykloheksyyliä, tai 4-9, erityisesti 4-7 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä, esimerkiksi syklopropyylylmetyyliä tai sykloheksyylylmetyyliä, tai ne voivat tarkoittaa myös mahdollisesti substituoitunutta fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, jonka alkyleeniketjussa voi olla 1-4 hiiliatomia, ja jonka fenyyli- tai piperidiinirengas voi olla substituoitumaton tai myöskin mono- tai disubstituoitunut alemmalla alkoksilla, erityisesti metoksilla, tai myöskin halogeenilla, hydroksilla tai alemmalla alkyyllillä. Edulliseksi ovat osoittautuneet atsepiinirenkaan ne substituentit, joissa D tarkoittaa sidosta ja yksi substituentista R^4 ja R^5 on vety, esimerkiksi R^4 on vety tai korkeintaan 5 hiiliatomia käsittävä alkyyli-, sykloalkyyli- tai sykloalkyylialkyyli-ryhmä ja R^5 on vety. Mikäli R^4 tarkoittaa mahdollisesti substituoitunutta fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, erityisesti mahdollisesti substituoitunutta bentsyyliä, niin tällöin R^5 on edullisesti vety. Mikäli R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä sen tyypiatomin, johon ne ovat sitoutuneet, kanssa heterosyklisen ryhmän, niin tämä ryhmä voi olla pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini- tai mahdollisesti substituoitunut piperatsiinirengas. Niinpä sopivia ovat esimerkiksi substituoitumattomat tai mahdollisesti substituoituneella fenyyllillä substituoituneet piperatsiinirenkaat.

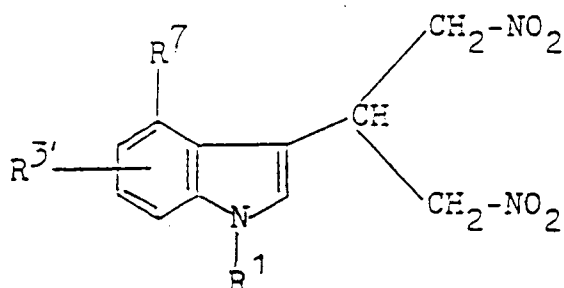
Keksinnön mukaisesti uudet, kaavan I mukaiset yhdisteet sekä niiden happoadditiosuolat saadaan siten, että tunnetulla tavalla

a) yleisen kaavan Ia



Ia

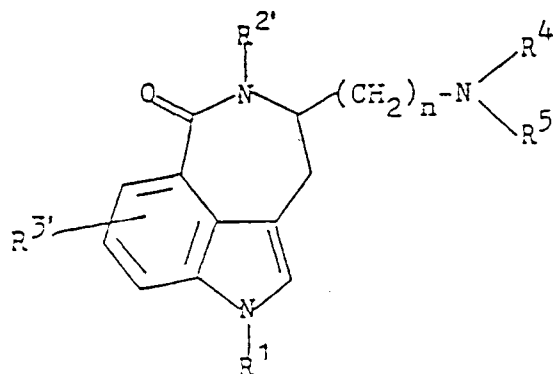
missä R^1 on edellä esitetyn määritelmän mukainen ja symbolilla $R^{3'}$ on sama merkitys kuin symbolilla R^3 hydroksia lukuunottamatta, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan II



II

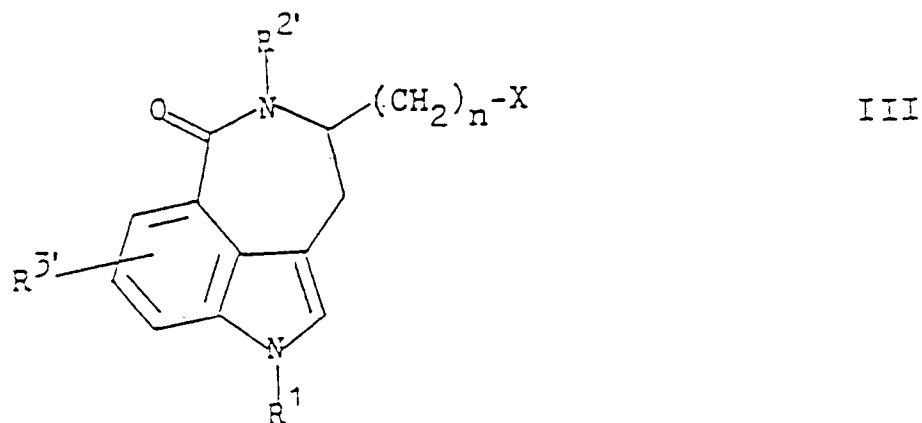
missä R^1 ja $R^{3'}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^7 tarkoittaa alempaa alkoksikarbonyyliryhmää tai CN-ryhmää, mukaiset yhdisteet syklisoidaan pelkistävässä olosuhteissa, tai

b) yleisen kaavan Ib



Ib

missä R^1 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja $R^{2'}$ on vety tai alempi alkyyli, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan III

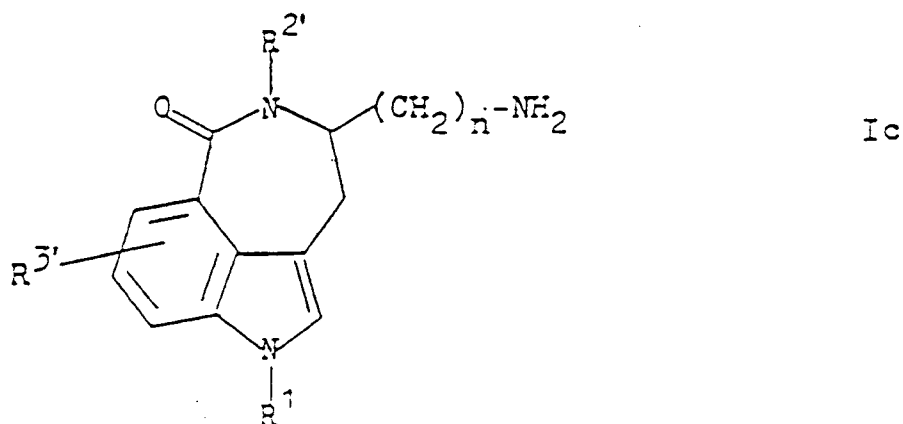


missä R^1 , $R^{2'}$, $R^{3'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja X tarkoittaa nukleofiilisesti poistettavaa irtotavua ryhmää, mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan yleisen kaavan IV

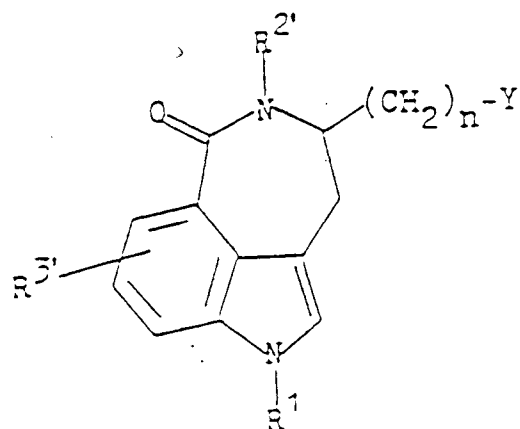


missä R^4 ja R^5 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisten yhdisteiden kanssa, tai

c) yleisen kaavan Ic



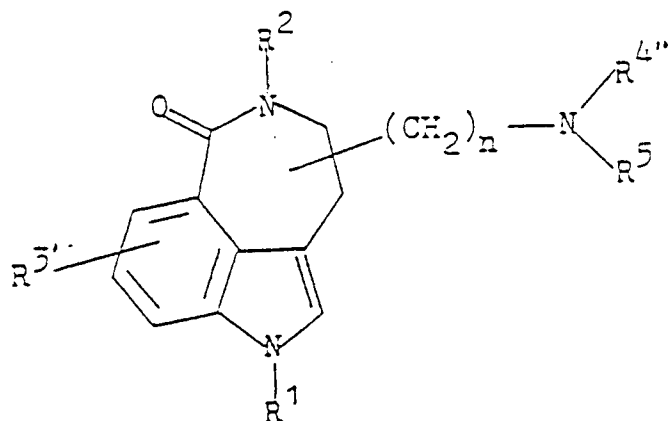
missä R^1 , $R^{2'}$, $R^{3'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan V



V

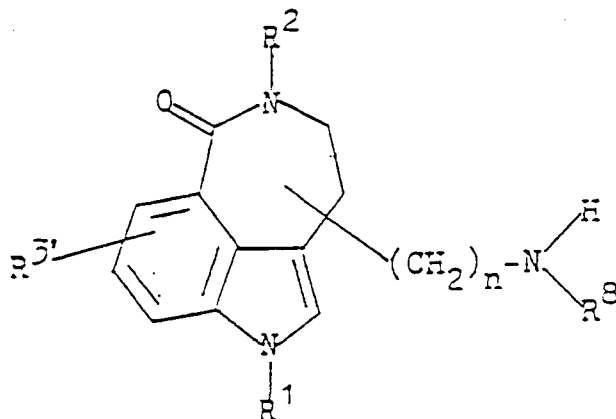
missä R^1 , $R^{2'}$, $R^{3'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja Y tarkoittaa atsidi- tai ftaali-imidiryhmää tai, mikäli n on 1, myöskin syaaniryhmää, mukaisissa yhdisteissä läsnäoleva ryhmä Y muunnetaan aminoryhmäksi, tai

d) yleisen kaavan Id



Id

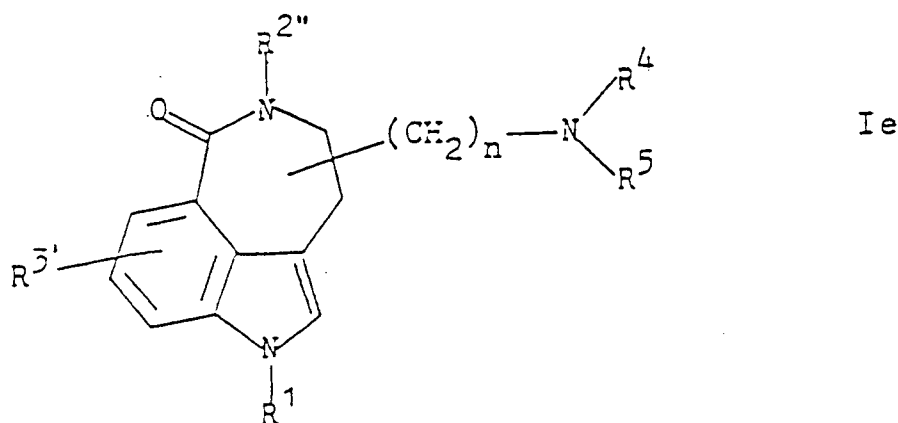
missä R^1 , R^2 , $R^{3'}$, R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja symbolilla $R^{4''}$ on sama merkitys kuin symbolilla R^4 vetyä lukuunottamatta, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan VI



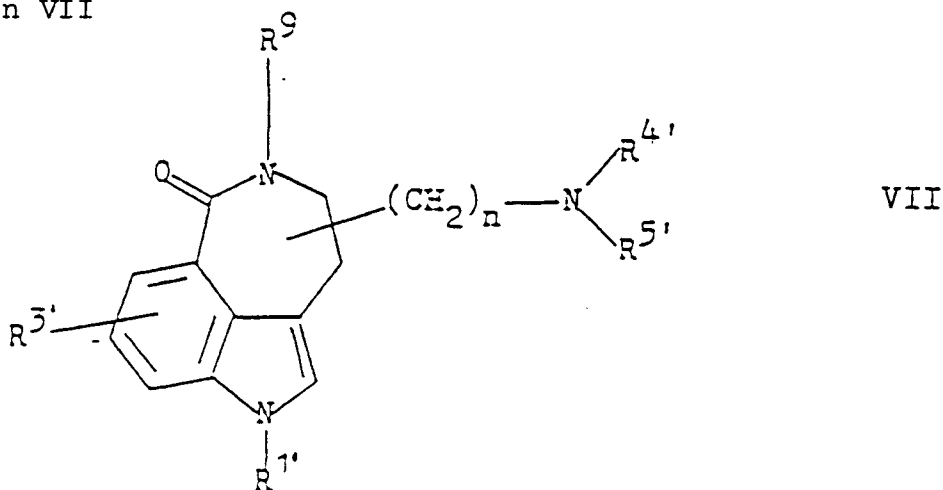
VI

missä R^1 , R^2 , $R^{3'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^a tarkoittaa vetyä, 1-5 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, 4-9 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä, fenyylirenkaastaan alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla mahdollisesti mono- tai disubstituoitunutta fenyyl(alempi alkyyli)ryhmää tai amina suojaavaa ryhmää, mukaiset yhdisteet alkyloidaan ja mahdollinen amina suojaava ryhmä R^a irrotetaan uudestaan, tai

e) yleisen kaava Ie



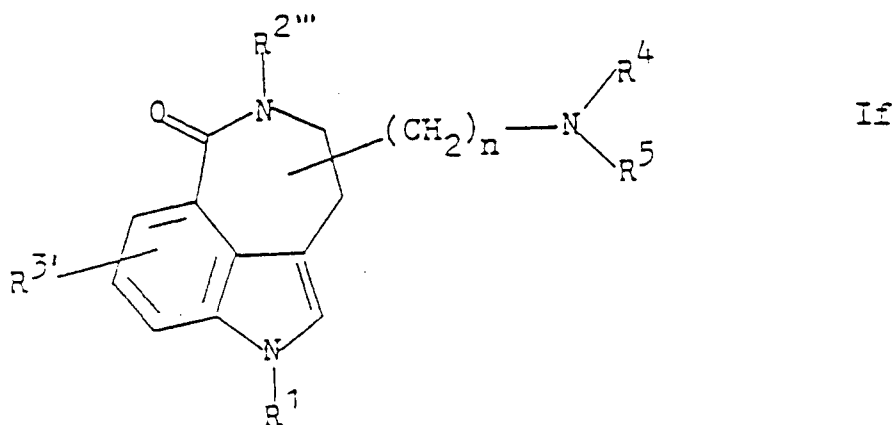
missä R^1 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja $R^{2''}$ tarkoittaa typpi-atomin suhteen α -asemasta alemmalla alkoksilla mahdollisesti substituotunutta alempaa alkyyli-ryhmää, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan VII



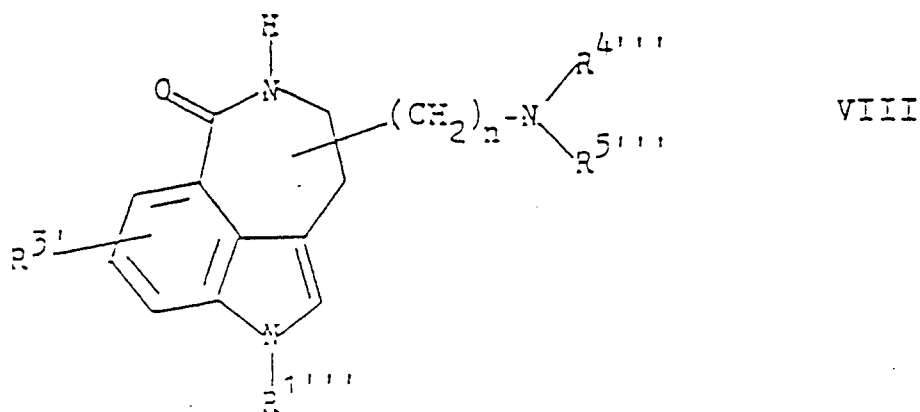
missä $R^{3'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, symbolilla $R^{1'}$ on sama merkitys kuin symbolilla R^1 tai se

tarkoittaa amina suojaavaa ryhmää, symboleilla $R^{4'}$ ja $R^{5'}$ on sama merkitys kuin symboleilla R^4 ja R^5 kuitenkin siten, että NR^4R^5 -ryhmä, missä R^4 ja/tai R^5 tarkoittaa vetyä, on suojattu vähintään yhdellä helposti irtoavalla amina suojaavalla ryhmällä siten, ettei se reagoi asylointi- tai alkylointiaineiden kanssa, ja R^9 tarkoittaa alempaa 1-hydroksialkyyli ryhmää, mukaisissa yhdisteissä 1-hydroksialkyyli ryhmä muunnetaan jäänökseksi $R^{2''}$ ja mahdolliset amina suojaavat ryhmät poistetaan, tai

f) yleisen kaavan If

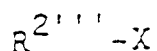


missä R^1 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja $R^{2'''}$ tarkoittaa alempaa alkyyliä, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan VIII



missä $R^{3'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja symboleilla $R^{1'''}$, $R^{4'''}$ ja $R^{5'''}$ on sama merkitys kuin symbo-

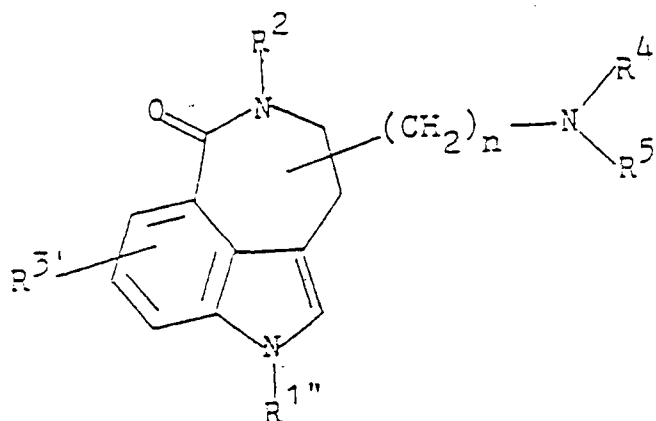
leilla R^1 , R^4 ja R^5 vetyä lukuunottamatta tai ne tarkoittavat amina suojaavaa ryhmää, mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XII



XII

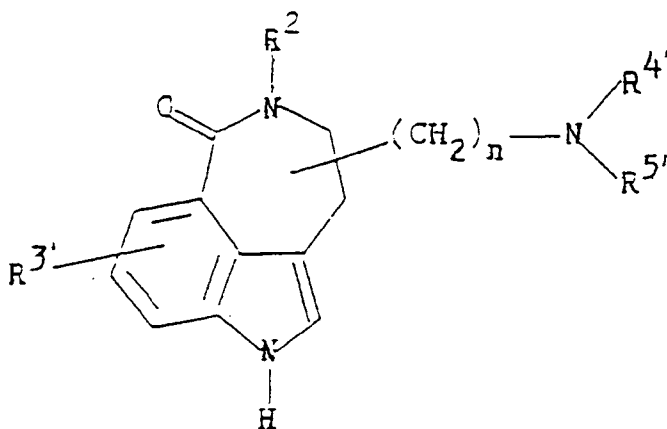
missä $R^{2'''}$ ja X ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisten yhdisteiden kanssa, minkä jälkeen mahdolliset amina suojaavat ryhmät taas poistetaan, tai

g) yleisen kaavan Ig



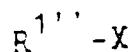
Ig

missä R^2 , R^3' , R^4 , R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja symbolilla $R^{1''}$ on sama merkitys kuin symbolilla R^1 vetyä lukuunottamatta, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan IX



IX

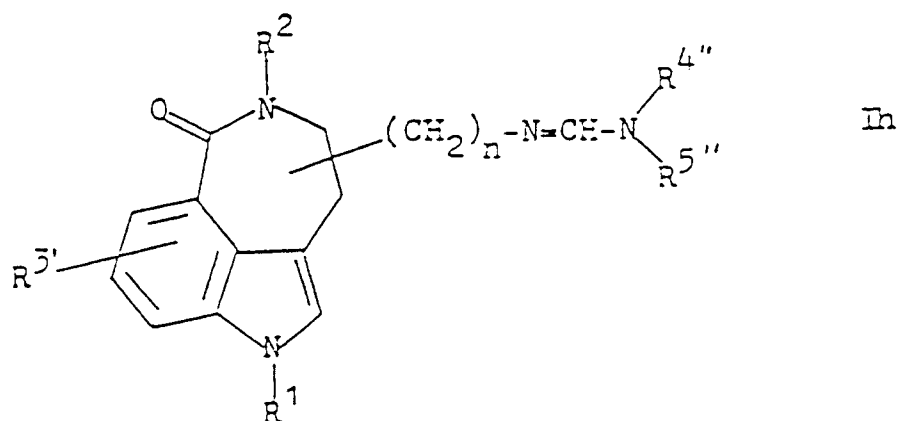
missä R^2 , R^3' , R^4' , R^5' ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan yleisen kaavan X



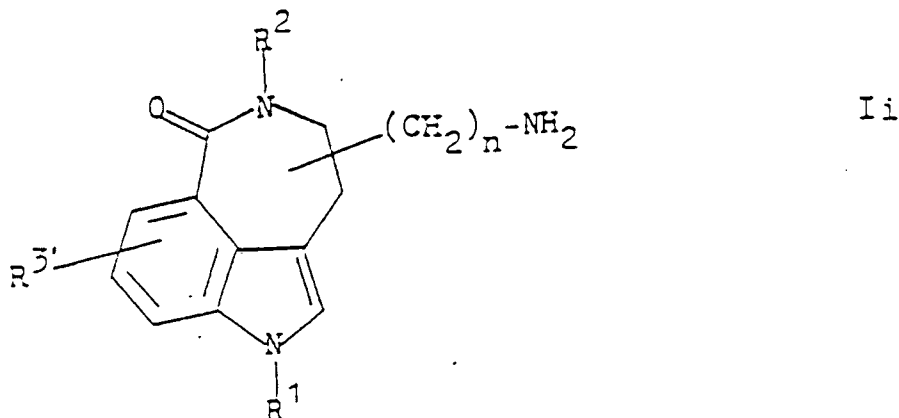
X

missä $R^{1''}$ ja X ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisten yhdisteiden kanssa, minkä jälkeen mahdolliset aminoasuojaavat ryhmät taas poistetaan, tai

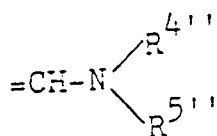
h) yleisen kaavan Ih



missä R^1 , R^2 , $R^{3'}$, $R^{4''}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja symbolilla $R^{5''}$ on sama merkitys kuin symbolilla R^5 vetyä lukuunottamatta, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan Ii



missä R^1 , R^2 , $R^{3'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisiin yhdisteisiin liitetään aminometyleenijäännös, jolla on yleinen kaava b



b

missä $R^{4''}$ ja $R^{5''}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia,

minkä jälkeen toivottaessa saaduissa kaavan I, missä $R^{3'}$ tarkoittaa metoksia ja/tai R^1 , R^4 ja/tai R^5 sisältää metoksifenyyliryhmän, mukaisissa yhdisteissä metoksiryhmä pilkotaan hydroksiryhmäksi ja/tai saaduissa kaavan I, missä R^1 , R^4 , R^5 ja/tai R^6 tarkoittavat mahdollisesti substituotunutta bentsyyli-ryhmää, mukaisissa yhdisteissä tämä bentsyyli-ryhmä irrota-
taan hydrogenolyttisesti, ja toivottaessa vapaat kaavan I mukaiset yhdisteet muunnetaan happoadditiosuoloikseen tai tällaiset happoadditiosuolat muunnetaan vapaiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden pelkistävä syklistointi kaavan Ia mukaisiksi yhdisteiksi menetelmämuunnoksen a) mukaisesti voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että kaavan II mukaisia yhdisteitä käsitellään sellaisella pelkistimellä, joka kykenee pelkistämään selektiivisesti alifaattiset nitroryhvät aminoryhmiksi syaani- tai alkoksikarbonyyli-ryhmää tällöin kuitenkin pelkistämättä, reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa. Pelkistiminä voidaan käyttää esimerkiksi hydratsiinia Raney-nikkelin läsnäollessa tai, mikäli R^7 ei ole syano, myös vetyä hydraavan katalyytin, erityisesti hiileen sidotun palladiumin läsnäollessa. Liuottimena voidaan käyttää erityisesti alempia alkoholeja kuten metanolia tai etanolia, joita voidaan käyttää myös veteen sekoitettuina, mikäli hydraava käsittely toteutetaan vedyn avulla. Pelkistäminen hydratsiinilla Raney-nikkeli-katalyytin läsnäollessa voidaan toteuttaa huoneen lämpötilan ja noin 80 °C:n välillä olevassa lämpötilassa, edullisesti liuottimen kiehumislämpötilassa. Pelkistäminen katalyyttisellä hydrauksella voidaan toteuttaa alueella 3-120 bar olevassa vetypaineessa ja huoneen lämpötilan ja noin 120 °C:n välillä olevassa lämpötilassa. Hydrausolosuhteista riippuen mahdollisesti substituotunut bentsyylijäännös R^1 saattaa myös pilkkoutua katalyyttisen hydrauksen tapauksessa, jolloin tässä tapauksessa on tarkoituksenmukaista valita hydratsiinilla pelkistäminen.

Kaavan III mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan IV mukaisten aminoyhdisteiden kanssa menetelmämuunnoksen b) mukaisesti voidaan toteuttaa aminoalkylointiin sinänsä tavallisten menetelmien mukaisesti. Tämä reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti reaktio-olosuhteissa inertissä orgaanisessa liuottimessa, emäksisissä olosuhteissa.

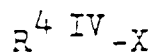
Sopivia nukleofiillisesti irtoavia jäännöksiä X ovat kaavan III mukaisissa yhdisteissä halogeenit kuten kloori, bromi tai jodi tai myös asyylioksijäännös O-E, missä E tarkoittaa alempaa alkanoyylijäännöstä tai orgaanista sulfonihappojäännöstä, esimerkiksi alemman alkaanisulfonihapon kuten metaanisulfonihapon jäännöstä tai aromaattisten sulfonihappojen kuten bentseenisulfonihapon jäännöstä tai alemmalla alkyyllillä tai halogeenilla substituoituneiden bentseenisulfonihappojen, esimerkiksi tolueenisulfonihappojen tai bromibentseenisulfonihappojen jäännöstä. Sopivia inerttejä orgaanisia liuottimia ovat erityisesti dimetyyliformamidi, alemmat alkanolit kuten etanoli, sykliset eetterit kuten dioksaani tai tetrahydrofuraani, halogenoidut hiilivedyt, aromaattiset hiilivedyt tai edellä mainittujen liuottimien seokset. Reaktion aikana muodostuvan hapon pidättämiseksi tämä reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen läsnäollessa. Reaktiossa voidaan kuitenkin käyttää myös ylimäärää kaavan IV mukaista amiinia, joka toimii sitten sisäisenä emäksenä. Esimerkkeinä orgaanisista emäksistä voidaan mainita tertiääriset orgaaniset amiinit, erityisesti tertiääriset alemmat alkyyliamiinit kuten trietyyliamiini, tripropyyliamiini, N-(alempi alkyyli)-morfoliini tai N-(alempi alkyyli)piperidiini. Sopivia epäorgaanisia emäksiä ovat erityisesti alkalimetallikarbonaatit tai -bikarbonaatit. Reaktiolämpötila voi olla huoneen lämpötilan ja 100 °C:n välillä, toimien kuitenkin edullisesti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi alueella 50-80 °C olevassa lämpötilassa.

Kaavan Ic mukaisten amiiniyhdisteiden valmistus menetelmämuunnoksen c) mukaisesti vastaavista, kaavan V mukaisista atsideista, syanideista tai ftalimideistä voidaan toteuttaa sinänsä

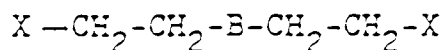
tunnetulla tavalla käyttäen menetelmiä, jotka ovat tavallisia atsidien, syanidien tai ftalimidien muuntamiseksi vastaaviksi amiineiksi. Niinpä esimerkiksi kaavan V mukaiset ftalimidit voidaan hydrolysoida sinänsä tunnetulla tavalla ja pilkkoa kaavan Ic mukaisiksi yhdisteiksi esimerkiksi hydratsiinilla käsittelemällä. Kaavan V mukaiset atsidit ja syanidit voidaan pelkistää sinänsä tunnetulla tavalla vastaaviksi amiiniyhdisteiksi reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa. Tällöin reaktio-olosuhteet täytyy valita siten, ettei rengasrungon laktaamifunktio muutu. Kaavan V mukaisten atsidien pelkistäminen voidaan toteuttaa esimerkiksi käsittelemällä hydratsiinilla Raney-nikkelin läsnäollessa, käsittelemällä sinkkikloridilla metanolissa, käsittelemällä natriumboorihydridillä kaksi faasia käsittävässä järjestelmässä, jossa yksi faasi sisältää vettä ja toinen faasi muodostuu veteen sekoittumattomasta orgaanisesta liuottimesta, esimerkiksi halogenoidusta hiilivedystä kuten dikloorimetaanista tai aromaattisesta hiilivedystä kuten tolueenista, faasinsiirtokatalyytin kuten esimerkiksi tetra-alkyyliammoniumsuolan kuten tetraoktyyliammoniumasetatin läsnäollessa, käsittelemällä trifosfiinilla vesipitoisessa väliaineessa tai katalyyttisesti hydraamalla. Katalyyttinen hydraus voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla, reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, esimerkiksi alemmassa alkanolissa, hydraavan katalyytin läsnäollessa, alueella 1-50 baaria olevassa vetypaineessa. Hydrauskatalyyttinä voidaan käyttää Raney-nikkeliä tai, mikäli R^1 ei ole mahdollisesti substituoitunut bentsyyli-ryhmä, myöskin hiileen sidottua palladiumia. Kaavan V mukaisen syanidin pelkistäminen tapahtuu edullisesti katalyyttisesti hydraamalla Raney-nikkelin läsnäollessa, alemmasta alkoholista ja ammoniakista koostuvassa seoksessa, alueella 50-150 baaria olevassa vetypaineessa.

Kaavan Id mukaisten yhdisteiden valmistus kaavan VI mukaisia yhdisteitä alkyloimalla menetelmämuunnoksen d) mukaisesti voidaan toteuttaa amiinien alkylointiin tavallisesti käytetyillä menetelmillä. Niinpä kaavan Id mukaisia yhdisteitä voidaan saada saattamalla kaavan VI mukaiset yhdisteet reagoimaan yleisen kaavan XIIIa mukaisten yhdisteiden kanssa, tai

mikäli R^s tarkoittaa kaavan VI mukaisissa yhdisteissä vetyä, myös yleisen kaavan XIIIb mukaisten yhdisteiden kanssa

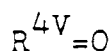


XIIIa



XIIIb

missä B ja X ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^{4IV} tarkoittaa 1-5 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, 4-9 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä tai fenyyliarenkaastaan alemmalla alkyyliä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla mahdollisesti mono- tai disubstituoitunutta fenyyli(alempi alkyyli-)ryhmää, aminoalkylointiin tavallisesti käytetyissä olosuhteissa, tai kaavan VI mukaisten yhdisteiden pelkistävällä alkyloinnilla kaavan XIIIC mukaisten aldehydien tai ketonien avulla



XIIIC

missä R^{4V} tarkoittaa jäännöstä R^{4IV} vastaavaa, vähintään 2 hiiliatomia käsittävää jäännöstä, jossa on kuitenkin yksi vetyatomi vähemmän kuin jäännöksessä R^{4IV} .

Kaavan VI mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan XIIIa tai XIIIb mukaisten yhdisteiden kanssa voidaan toteuttaa amiinien alkylointiin sinänsä tavallisilla menetelmillä reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa emäksisissä olosuhteissa. Reaktio voidaan toteuttaa esimerkiksi tavalla, joka on kuvattu kaavan III mukaisten yhdisteiden ja kaavan IV mukaisten yhdisteiden välisen reaktion yhteydessä. Mikäli R^s tarkoittaa aminoasuojaavaa ryhmää, se voi olla sinänsä tunnettu, hydrogenolyttisesti tai hydrolyttisesti irtoava suojaava ryhmä. Sopivia hydrogenolyttisesti irtoavia suojaavia ryhmiä ovat erityisesti mahdollisesti substituoituneet bentsyyli- tai bentsyylihydroxyliryhmät, jotka voidaan tämän jälkeen irrottaa uudelleen helposti hydraamalla, esimerkiksi palladium/hiili-katalyytin läsnäollessa. Esimerkkeinä sopivista, hydrolyttisesti irrotetta-

vista, aminoa suojaavista ryhmistä voidaan mainita alemmat asyyliiryhmät kuten formyyl, asetyyli tai trifluoriasetyyli. Mikäli R^a tarkoittaa kaavan VI mukaisissa yhdisteissä vetyä, niin tällöin reaktiossa kaavan XIIIa mukaisten yhdisteiden kanssa saadaan yleisesti mono- ja disubstituoituneiden yhdisteiden seos, jossa disubstituoituneiden yhdisteiden osuus vaihtelee riippuen kaavan XIIIa mukaisen yhdisteen käytetystä määrästä sekä reaktio-olosuhteista. Nämä mono- ja disubstituoituneet yhdisteet voidaan erottaa toisistaan sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi kromatografisesti silikageeliä käyttäen.

Kaavan VI mukaisten yhdisteiden pelkistävä alkylointi voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla saattamalla kaavan VI mukaiset yhdisteet reagoimaan kaavan XIIIC mukaisen aldehydin tai ketonin kanssa pelkistävissä olosuhteissa. Kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan esimerkiksi saattaa reagoimaan kaavan XIIIC mukaisten yhdisteiden kanssa reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa pelkistävän aineen kuten muurahaishapon, boraani-di(alempi alkyyl)amiini-kompleksin tai natriumsyano-boorihydridin läsnäollessa. Kaavan VI mukaiset yhdisteet voidaan kuitenkin myös ensin saattaa reagoimaan kaavan XIIIa mukaisten yhdisteiden kanssa reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, minkä jälkeen välituotteina muodostuneet Schiff:in emäkset voidaan pelkistää in situ tai niiden eristämisen jälkeen käsittelemällä niitä sellaisella pelkistävällä aineella, joka ei vaikuta rengasrunkon laktaamifunktioon. Välituotteina saatujen imiiniyhdisteiden pelkistäminen voidaan toteuttaa esimerkiksi sinänsä tunnetulla tavalla, käsittelemällä boraani-di(alempi alkyyl)amiini-kompleksilla, esimerkiksi boraani-dimetyyliamiinilla tai diboraani/pyridiini-kompleksilla, natriumboorihydridillä jääetikassa tai natriumsyanoboorihydridillä happamassa tai neutraalissa väliaineessa, esimerkiksi jääetikassa tai alemmassa alkoholissa. Toivottaessa nämä Schiff:in emäkset voidaan pelkistää myös katalyyttisesti hydraamalla. Katalyyttinen hydraaminen voidaan toteuttaa esimerkiksi Raney-nikkelin tai palladium/hiilen läsnäollessa alemmassa alkoholissa miedoissa olosuhteissa, esimerkiksi alueella 1-3 baaria olevassa vetypaineessa, huoneen lämpötilassa.

Kaavan VII mukaisissa yhdisteissä läsnäolevan 1-hydroksialkyylijäännöksen R^9 muuntaminen jäännökseksi $R^{2''}$ menetelmämuunnoksen e) mukaisesti kaavan Ie mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi voidaan toteuttaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Niinpä hydroksialkyyliiryhmä R^9 voidaan pelkistää sinänsä tunnetulla tavalla vastaavaksi alkyyliiryhmäksi tai hydroksialkyyliiryhmä R^9 voidaan eetteröidä sinänsä tunnetulla tavalla alemman alkoholin avulla happamissa olosuhteissa.

Hydroksialkyyliiryhmän pelkistäminen alkyyliiryhmäksi voidaan toteuttaa reaktio-olosuhteissa inertissä orgaanisessa liuottimessa sellaisen hydridipelkistimen avulla, joka pelkistin kykenee pelkistämään hydroksialkyyliiryhmän laktaamifunktioon vaikuttamatta. Pelkistimeksi soveltuu erityisesti natriumboorihydridi vahvojen orgaanisten happojen, esimerkiksi halogeenietikkahapon kuten trifluorietikkahapon läsnäollessa, tai myöskin trietyylisilaani. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi avoketjuiset tai sykliset eetterit, erityisesti sykliset eetterit kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani tai halogenoidut hiillivedyt kuten dikloorimetaani. Reaktio voidaan toteuttaa hieman korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi noin alueella 30-100 °C olevassa lämpötilassa, edullisesti reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Hydroksialkyyliiryhmän R^9 eetteröinti alemmalla alkoholilla voidaan toteuttaa happojen katalysoimalle eetterinmuodostukselle sinänsä tavallisissa olosuhteissa. Niinpä kaavan VII mukaisen yhdisteen voidaan esimerkiksi antaa reagoida alemmassa alkoholissa vahvan hapon katalyyttisesti vaikuttavien määrien läsnäollessa. Tämä reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi kuumentamalla kaavan VII mukaista yhdistettä tässä alemmassa alkoholissa reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. Sopivia happoja ovat epäorgaaniset hapot kuten rikkihappo tai vahvat orgaaniset hapot, tarkoituksenmukaisesti orgaaniset sulfonihapot, esimerkiksi alemmat alkaanisulfonihapot kuten metaanisulfonihappo tai aromaattiset sulfonihapot kuten bentseenisulfonihappo tai

alemmalla alkyylillä tai halogeenilla substituoituneet bentseenisulfonihapot tai myöskin halogeenietikkahapot.

Sen jälkeen, kun jäännös R^o on muunnettu onnistuneesti jäännökseksi R^2 , mahdolliset amina suojaavat ryhmät irrotetaan sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan VIII mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan XII mukaisten yhdisteiden kanssa menetelmämuunnoksen f) mukaisesti voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla amideja alkyloitaessa tavallisesti käytetyissä olosuhteissa. Niinpä reaktio voidaan toteuttaa reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa vahvan emäksen läsnäollessa, joka emäs kykenee poistamaan protoneja laktaamiryhmän typpiatomista. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi litiumorgaaniset emäkset, esimerkiksi alempi alkyylilitium, erityisesti butyyllilitium tai litiumdi-isopropyyliamidi tai kaliumtert.-butylaatti. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi avoketjuiset tai sykliset eetterit kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani. Reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti -78°C :n ja huoneen lämpötilan välillä olevalsa lämpötilassa. Päättäneen reaktion jälkeen mahdolliset amina suojaavat ryhmät poistetaan taas sinänsä tunnetulla tavalla.

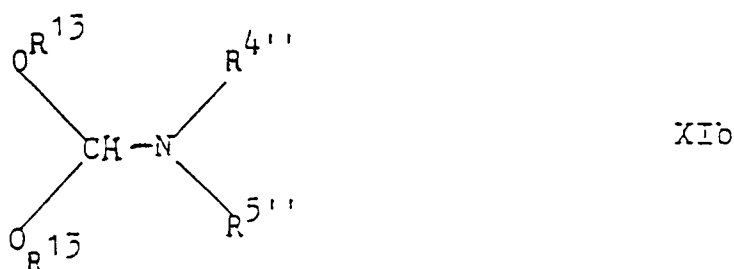
Kaavan IX mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan X mukaisten yhdisteiden kanssa menetelmämuunnoksen g) mukaisesti voidaan toteuttaa indolien alkyloimiseksi sinänsä tavallisilla menetelmillä. Kaavan X mukaisissa yhdisteissä nukleofiilisesti irtoavalla jäännöksellä X voi olla edellä kaavan III mukaisten yhdisteiden yhteydessä esitetty merkitys. Sopivia ovat erityisesti halogeenit, edullisesti jodi tai bromi, mutta myöskin orgaaniset sulfonihappojäännökset. Reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti reaktio-olosuhteissa inertissä orgaanisessa liuottimessa vahvan emäksen läsnäollessa. Sopivia vahvoja emäksiä ovat esimerkiksi alkalimetallihydridit kuten natriumhydridi tai litiumorgaaniset emäkset, esimerkiksi alempi alkyylilitium, erityisesti butyyllilitium tai litiumdi-isopropyyliamidi tai kalium-tert.-butylaatti. Mikäli R^2 tarkoittaa

vetyä, niin tällöin pääasiassa vahvemmin nukleofiilinen indolityyppi reagoi. Laktaamityypen lisääalkyloitumisen välttämiseksi emäsmäärä rajoitetaan tarkoituksenmukaisesti siten, ettei se riitä tällaiseen toiseen alkylointiin. Toivottaessa vapaa amidiryhmä voidaan myös suojata sinänsä tunnetulla tavalla liittämällä suojaava formyyliryhmä, jota irrotetaan jälleen hydrolyyttisesti myöhemmin seuraavan jatkokäsittelyn aikana. Sopivia liuottimia ovat dimetyyliformamidi tai avoketjuiset tai sykliset eetterit kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani. Reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi alueella 30-100 °C olevassa lämpötilassa. Mahdolliset amina suojaavat ryhmät voidaan irrottaa reaktion jälkeen sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan b mukaisen aminometyleenijäännöksen liittäminen kaavan Ii mukaisiin aminoyhdisteisiin menetelmämuunnoksen h) mukaisesti voidaan toteuttaa amidiinimuodostuksessa tavallisesti käytetyillä menetelmillä. Niinpä kaavan Ii mukaiset yhdisteet voidaan saattaa reagoimaan sinänsä tunnetulla tavalla yleisen kaavan XIa



missä $\text{R}^{4''}$ ja $\text{R}^{5''}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, Hal tarkoittaa klooria tai bromia ja $\text{A}^{\ominus}$ tarkoittaa happoanionia, mukaisten halogeeni-iminiumsuolojen kanssa tai yleisen kaavan XIb



missä $\text{R}^{4''}$ ja $\text{R}^{5''}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^{13} on alempi alkyyli, mukaisten asetaalien kanssa.

Kaavan Ii mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan XIa mukaisten halogeeni-iminiumsuolojen kanssa yhdisteiden Ih saamiseksi voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla amidiinien muodostamiseksi tavallisesti käytetyissä olosuhteissa. Kaavan XIa mukaisissa suoloissa A⁻ voi olla halogeenivetyhapon anioni, erityisesti kloridi. Reaktio toteutetaan tavallisesti reaktio-olosuhteissa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, avoketjuisessa tai syklisessä eetterissä, halogenoidussa hiilivedyissä tai näiden liuottimien seoksessa, huoneen lämpötilan ja 100 °C:n välillä olevassa lämpötilassa.

Kaavan Ii mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan XIb mukaisten asetaalien kanssa voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla, amidiinien muodostuksessa tavallisesti käytetyissä olosuhteissa, esimerkiksi edellä kaavan Ii mukaisten yhdisteiden ja kaavan XIa mukaisten yhdisteiden välisen reaktion yhteydessä kuvatuissa olosuhteissa.

Edellä mainituissa yhdisteissä aminoa suojaaviksi ryhmiksi voidaan valita sinänsä tunnettuja suojaavia ryhmiä, jotka voidaan tämän jälkeen irrottaa sinänsä tunnetulla tavalla solvolyyttisesti tai hydrogenolyyttisesti. Aminoryhmälle sopivia, helposti jälleen irrotettavia suojaavia ryhmiä tunnetaan esimerkiksi teoksesta E. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1971. Sopivia aminoa suojaavia ryhmiä ovat esimerkiksi hydrolyyttisesti irrotettavat asyyliiryhmät, edullisesti trifluoriasetyyliiryhmä, tai myös mahdollisesti substituoituneet bentsyyliiryhmät, jotka voidaan taas irrottaa sinänsä tunnetulla tavalla hydrogenolyyttisesti. Luonnollisestikin nämä aminoa suojaavat ryhmät tulee kylläkin valita siten, että myös näissä suojattavissa yhdisteissä läsnäolevat muut jäännökset otetaan huomioon, ja että aminoryhmä saadaan suojatuksi riittävällä tavalla tavoitteena olevien yhdisteiden valmistuksen ja/tai jatkokäsittelyn aikana vallitsevissa reaktio-olosuhteissa, ja että nämä suojaavat ryhmät saadaan myöhemmin irtoamaan helposti sellaisissa olosuhteissa, jotka eivät vaikuta millään tavalla muihin molekyylissä läsnäoleviin jään-

nöksiin. Hydrogenolyttisesti irtoavana suojaavana ryhmänä käytetään edullisesti bentsyyliä. Hydrolyttisesti irtoavana ryhmänä käytetään edullisesti trifluoriasetyyliryhmää. Mikäli NR^4R^5 -ryhmä tarkoittaa NH_2 -ryhmää, niin tällöin suojaavaa trifluoriasetyyliryhmää käytettäessä riittää, että yksi vetyatomeista korvataan tällä suojaavalla ryhmällä. Suojaavan trifluoriasetyyliryhmän liittämiseksi suojattava yhdiste voidaan saattaa reagoimaan sinänsä tunnetulla tavalla trifluorasetanhydridin kanssa. Mikäli R^2 tarkoittaa vetyä, niin tällöin tämän asyloinnin aikana myös amiditypessä voi tapahtua osittainen asyloituminen siten, että muodostuu laktaami-imidifunktio. Tällainen laktaami-imidifunktio pilkkoutuu kuitenkin uudestaan, kun tätä asylointituotetta käsitellään tämän jälkeen natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella muodostuneen hapon ja ylimääräisen happoanhydridin neutraloimiseksi. Mikäli substituentit R^1 , R^4 ja/tai R^5 sisältävät fenolisia hydroksiryhmiä, ne voidaan toivottaessa suojata edellä kuvatuissa reaktioissa myöhemmin irrotettavilla, sinänsä tunnetuilla eetteriä suojaavilla ryhmillä, esimerkiksi bentsyyllillä.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa R^3 tarkoittaa metoksia ja/tai R^1 ja/tai R^4 ja/tai R^5 sisältä(v)ä(t) metoksifenyyli-ryhmän, tämä metoksiryhmä voidaan pilkkoa sinänsä tunnetulla tavalla metoksiaryylieettereiden pilkkomiseen soveltuvilla menetelmillä. Tämä eetteripilkkominen voidaan esimerkiksi toteuttaa käsittelemällä jodivedyllä tai bromivedyllä, reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, esimerkiksi asetanhydridissä tai etikkahapossa, tai joditrimetyylisilaanilla emäksen läsnäollessa tai booritribromidilla halogenoidussa hiilivedyissä kuten dikloorimetaanissa.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä, joissa R^1 ja/tai R^4 ja/tai R^5 ja/tai R^6 tarkoitta(v)a(t) mahdollisesti fenyylirenkaasta substituoitunutta bentsyyli-ryhmää, tämä ryhmä voidaan toivottaessa irrottaa hydrogenolyttisesti sinänsä tunnetulla tavalla. Hydrogenolyysi voidaan toteuttaa reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, esimerkiksi alemmassa alkoholissa, katalyyttisellä hydrauksella alueella 3-50 baaria olevassa vetypai-

neessa ja huoneen lämpötilan ja noin 120 °C:n välillä olevassa lämpötilassa hydraavan katalyytin kuten hiileen sidotun palladiumin läsnäollessa. Bentsyyli voidaan myös pilkkoa irti käsittelemällä muurahaishapolla palladium/hiili-katalyytin läsnäollessa alemmassa alkoholissa tai käsittelemällä natriumilla nestemäisessä ammoniakissa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää sinänsä tunnetulla tavalla reaktioseoksesta ja puhdistaa. Happoadditiosuolat voidaan muuttaa tavalliseen tapaan vapaiksi emäksiksi, jotka voidaan puolestaan muuttaa toivottaessa tunnetulla tavalla farmakologisesti siedettäviksi happoadditiosuoloiksi.

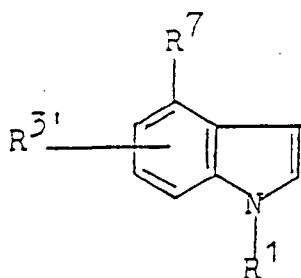
Kaavan I mukaisten yhdisteiden sopivia, farmakologisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi niiden suolat epäorgaanisten happojen kuten halogeenivetyhappojen, erityisesti kloorivetyhapon, rikkihapon tai fosforihappojen kanssa, tai niiden suolat orgaanisten happojen, esimerkiksi alempien alifaattisten mono- tai dikarboksyylihappojen kuten maleiinihapon, fumaarihapon, maitohapon, viinihapon tai etikkahapon, tai sulfonihappojen, esimerkiksi alempien alkaanisulfonihappojen kuten metaanisulfonihapon tai bentseenirenkaasta mahdollisesti halogeenilla tai alemmalla alkyylillä substituoituneiden bentseenisulfonihappojen kuten p-tolueenisulfonihapon tai sykloheksyyliamiinisulfonihapon kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet käsittävät kiraalisuuskeskuksen asemassa, jossa sivuketju $-(CH_2)_n-D-NR^4R^5$ on sitoutunut atsepiinirenkaaseen, ja näin ollen ne voivat esiintyä useammassa optisesti aktiivisessa enantiomeerisessä muodossa tai raseemaattina. Oheinen keksintö kattaa sekä kaavan I mukaisten yhdisteiden nämä raseemiset seokset että myöskin puhtaat optiset isomeerit.

Mikäli synteessissä käytetään kaavojen III, V, VI, VII, VIII tai IX mukaisten lähtöyhdisteiden rasemaatteja, niin tällöin kaavan I mukaiset yhdisteet saadaan rasemaatteina. Mikäli lähdetään näiden lähtöyhdisteiden optisesti aktiivisista muo-

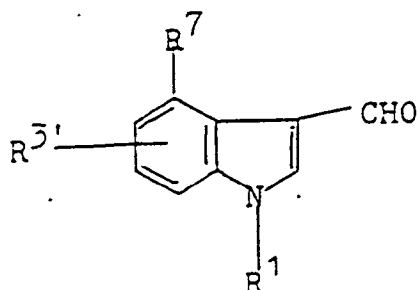
doista, niin tällöin voidaan saada kaavan I mukaisia, optisesti aktiivisia yhdisteitä. Kaavan I mukaiset optisesti aktiiviset yhdisteet voidaan erotta sinänsä tunnetulla tavalla raseemisista seoksista, esimerkiksi kromatografisella erotuksella kiraalisia erotusmateriaaleja käyttäen tai saattamalla ne reagoimaan sopivien, optisesti aktiivisten happojen, esimerkiksi viinihapon tai omenahapon kanssa, minkä jälkeen saadut suolat erotetaan optisesti aktiivisiksi antipodeikseen fraktioivalla kiteytyksellä.

Kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet ovat arvokkaita välituotteita farmakologisesti vaikuttavien yhdisteiden, esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. Kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla lähtien yleisen kaavan XIV



XIV

missä R^1 , $R^{3'}$ ja R^7 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisista indolihdisteistä siten, että ensin kaavan XIV mukaiset yhdisteet formyloidaan aldehydeiksi, jolla on yleinen kaava XV



XV

missä R^1 , $R^{3'}$ ja R^7 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, minkä jälkeen saadut, kaavan XV mukaiset aldehydiyhdisteet saatetaan reagoimaan nitrometaanin kanssa.

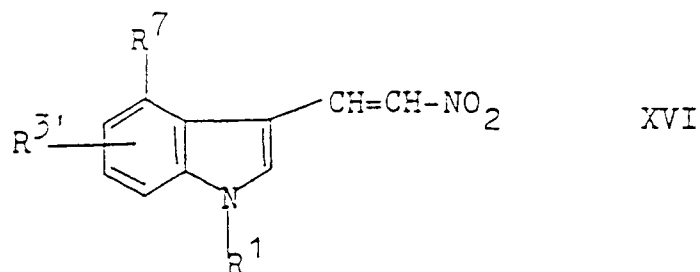
Kaavan XIV mukaisten indolihdisteiden formylointi voidaan toteuttaa reaktiolla tunnettujen formylointiaineiden kanssa,

aromaattien formyloimiseksi tavallisesti käytetyillä menetelmillä. Tarkoituksenmukaiseksi on osoittautunut formylointi N,N-disubstituoituneella formamidilla kuten dimetyyliformamidilla tai N-metyyliformanilidilla fosforioksidikloridin tai fosgeenin läsnäollessa Vilsmeier'in menetelmän mukaisesti. Tällöin liuottimena voidaan käyttää dimetyyliformamidin ylimäärää, tai aromaattisia hiilivetyjä kuten bentseeniä tai klooribentseeniä. Reaktio voidaan toteuttaa huoneen lämpötilan ja noin 80 °C:n välissä olevassa lämpötilassa.

Saadut kaavan XV, missä R^1 tarkoittaa vetyä, mukaiset aldehydyhdisteet voidaan muuntaa toivottaessa reaktiolla kaavan X mukaisten yhdisteiden kanssa sellaisiksi kaavan XV mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R^1 tarkoittaa $R^{1''}$ -jäännöstä. Tämä reaktio voidaan toteuttaa indolien alkyloimiseksi sinänsä tavallisilla menetelmillä, ja se voidaan toteuttaa esimerkiksi edellä kaavan IX mukaisten yhdisteiden ja kaavan X mukaisten yhdisteiden välisen reaktion yhteydessä kuvatuissa olosuhteissa.

Kaavan XV mukaisten yhdisteiden reaktio nitrometaanin kanssa voidaan toteuttaa emäksen läsnäollessa, olosuhteissa, joita käytetään tavallisesti aldehydien ja C-H-asidisisten yhdisteiden välisissä reaktioissa. Liuottimena voidaan käyttää nitrometaaniylimäärää. Toivottaessa voidaan myös lisätä muita orgaanisia liuottimia kuten esimerkiksi alempia alkoholeja, halogenoituja hiilivetyjä kuten dikloorimetaania tai syklisiä eettereitä kuten tetrahydrofuraania. Reaktio voidaan toteuttaa huoneen lämpötilan ja noin 80 °C:n välissä olevassa lämpötilassa. Emäksinä voidaan käyttää epäorgaanisia tai orgaanisia, emäksisesti reagoivia yhdisteitä. Niinpä sopivia ovat esimerkiksi alkalimetallihydroksidit, -karbonaatit tai -asetaatit, ammoniumasetatti tai -karbonaatti, emäksiset ioninvaihtajat tai tertiääriset orgaaniset emäkset kuten esimerkiksi tri-(alempi alkyyli)amiinit tai erityisesti 1,8-diatsabisyklo-[5.4.0]undek-7-eeni (1,5-5) (=DBU) tai 1,5-diatsabisyklo-[4.3.0]nonen-5-eeni (=DBN). Reaktiossa voi muodostua seos, joka koostuu kaavan II mukaisista 3-(1,3-dinitropropan-2-yy-

li)-indoli-yhdisteistä sekä vastaavista 3-(2-nitroeteeni)-indoli-yhdisteistä, joilla on yleinen kaava XVI



missä R^1 , $R^{3'}$ ja R^7 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia. Kaavan II mukaisista yhdisteistä ja kaavan XVI mukaisista yhdisteistä muodostuva seos voidaan erottaa komponentteikseen sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi tislamalla tai pylväskromatografisesti. Kaavan XVI mukaisten yhdisteiden ja kaavan II mukaisten yhdisteiden välinen suhde voi vaihdella tässä reaktioseoksessa riippuen käytetyn emäksen tyypistä ja vahvuudesta sekä reaktio-olosuhteista. Jotta saataisiin suoraan kaavan II mukaisia yhdisteitä tai seoksia, joissa kaavan II mukaisten yhdisteiden osuus on hyvin suuri, niin emäksinä käytetään tarkoituksenmukaisesti 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni(1,5-5):ia tai 1,5-diatsabisyklo[4.3.0]nonen-5-eenia. Jotta saataisiin kaavan XVI mukaisia yhdisteitä tai seoksia, joissa kaavan XVI mukaisten yhdisteiden osuus on hyvin suuri, niin tällöin käytetään tarkoituksenmukaisesti heikkoja emäksiä, erityisesti ammoniumasetaattia.

Sellaiset kaavan XVI, missä R^1 tarkoittaa vetyä, mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa toivottaessa, reaktiolla kaavan X mukaisten yhdisteiden kanssa, sellaisiksi kaavan XVI mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R^1 tarkoittaa jäännöstä R^1 ". Tämä reaktio voidaan toteuttaa indolien alkyloimiseksi sinänsä tavallisilla menetelmillä, esimerkiksi edellä kaavan IX mukaisten yhdisteiden ja kaavan X mukaisten yhdisteiden välisen reaktion yhteydessä kuvatuissa olosuhteissa.

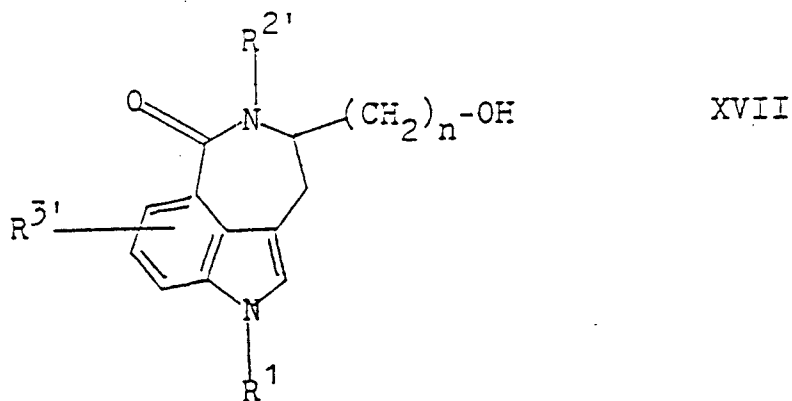
Kaavan XVI mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa kaavan II mukaisiksi yhdisteiksi saattamalla ne reagoimaan vielä uudestaan nitrometaanin kanssa sellaisen emäksen läsnäollessa, joka emäs

on kuvattu edellä Kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistukseen erityisen sopivaksi.

Kaavan XVI mukaisia yhdisteitä voidaan saada myös siten, että kaavan XIV mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan 1-nitro-2-dimetyyliaminoeteenin kanssa.

Kaavan XIV mukaiset indoliyhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä tai analogisesti näiden sinänsä tunnettujen menetelmien kanssa. Kaavan XIV mukaisten yhdisteiden valmistus on kuvattu esimerkiksi patenttijulkaisussa US 3 732 245.

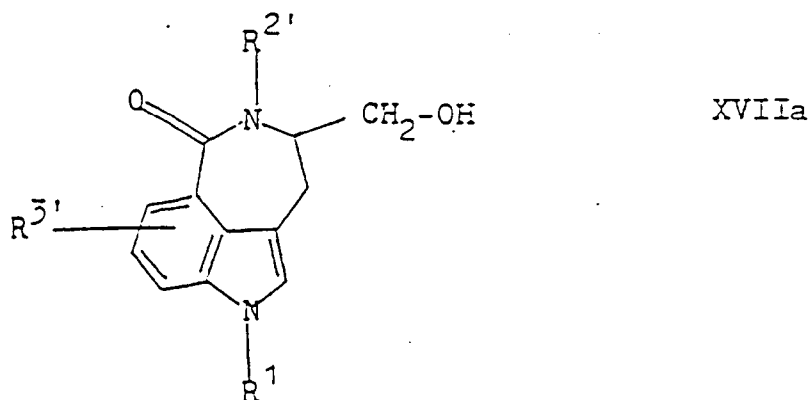
Kaavan III mukaiset lähtöyhdisteet ovat uusia yhdisteitä, jotka ovat arvokkaita välituotteita farmakologisesti vaikuttavien yhdisteiden, esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. Kaavan III mukaisia yhdisteitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla vastaavista alkoholeista, joilla on yleinen kaava XVII



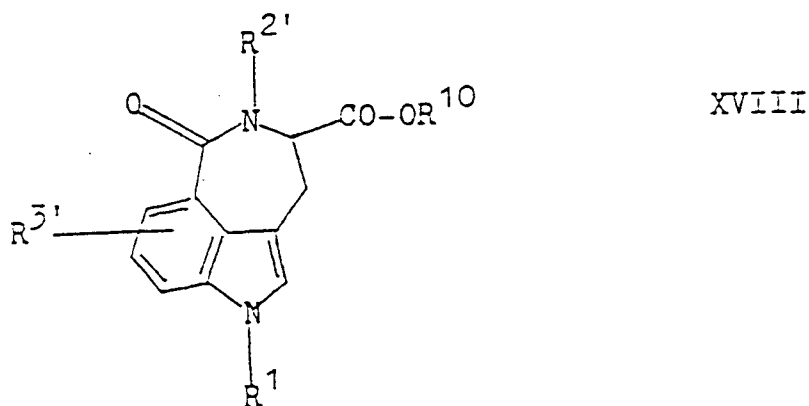
missä R^1 , $R^{3'}$, $R^{2'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, muuntamalla hydroksiryhmä sinänsä tunnetulla tavalla irtoavaksi ryhmäksi X. Niinpä kaavan XVII mukaiset yhdisteet voidaan esimerkiksi halogeenijäännöksen X liittämistä varten saattaa reagoimaan tionyylikloridin tai fosforihalogenidien, esimerkiksi fosforitribromidin kanssa sinänsä tunnetulla tavalla reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa, esimerkiksi halogenoidussa hiilivedyissä kuten kloroformissa. Sulfonihappojäännöksiä X voidaan istuttaa sinänsä tunnetulla tavalla, asyloimalla kaavan XVII mukaiset yhdisteet vastaavalla sulfonihap-

pohalogenidilla. Tällä tavalla kaavan XVII mukaiset alkoholit voidaan saattaa reagoimaan sulfonihappohalogenidin, edullisesti sulfonihappokloridin kanssa esterin muodostamiseksi sinänsä tavallisilla menetelmillä. Tämä reaktio voidaan toteuttaa esimerkiksi emäksen läsnäollessa, huoneen lämpötilan ja 100 °C:n välissä olevassa lämpötilassa, reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi tertiääriset orgaaniset amiinit kuten trietyyliamiini tai pyridiini, joka voi samalla toimia myös reaktion liuottimena.

Kaavan XVII mukaiset lähtöyhdisteet ovat uusia yhdisteitä, jotka ovat arvokkaita välituotteita farmakologisesti vaikuttavien yhdisteiden, esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. Yleisen kaavan XVIIa

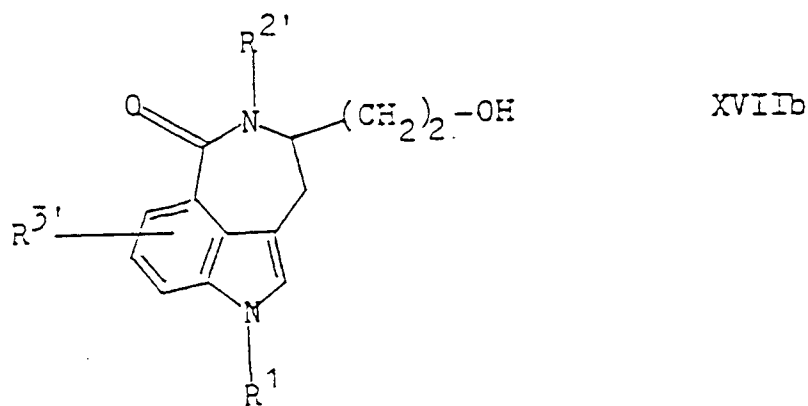


missä R^1 , $R^{2'}$ ja $R^{3'}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisia alkoholeja voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla pelkistämällä selektiivisesti esteriryhmä vastaavissa estereissä, joilla on yleinen kaava XVIII



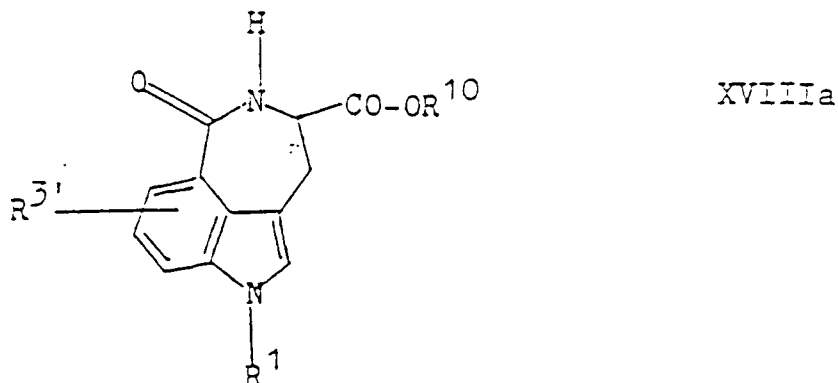
missä R^1 , $R^{2'}$ ja $R^{3'}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^{10} tarkoittaa alempaa alkyyliä. Pelkistimenä voidaan käyttää esimerkiksi estereiden pelkistämiseen kykeneviä hydridipelkistimiä, jotka eivät kuitenkaan vaikuta rengasrungan laktaamifunktioon. Niinpä tarkoituksenmukaiseksi on osoittautunut esimerkiksi pelkistäminen di-isobutyrylialumiini-boorihydridillä tai alkalimetalliboorihydrideillä kuten natriumboorihydridillä, litiumboorihydridillä tai litiumtri(alempi alkyyli)boorihydridillä tai natriumtrietoksialumiinihydridillä liuotinseoksessa, joka koostuu syklisestä eetteristä kuten tetrahydrofuraanista tai dioksaanista sekä alemmasta alkoholista, huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen palautusjähdytyslämpötilan välisessä lämpötilassa. Kun pelkistimenä käytetään di-isobutyrylialumiinihydridiä, niin pelkistäminen voidaan toteuttaa syklisessä eetterissä kuten tetrahydrofuraanissa tai aromaattisessa hiilivedyissä kuten bentseenissä tai tolueenissa, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:n ja huoneen lämpötilan välisessä lämpötilassa.

Yleisen kaavan XVIIb

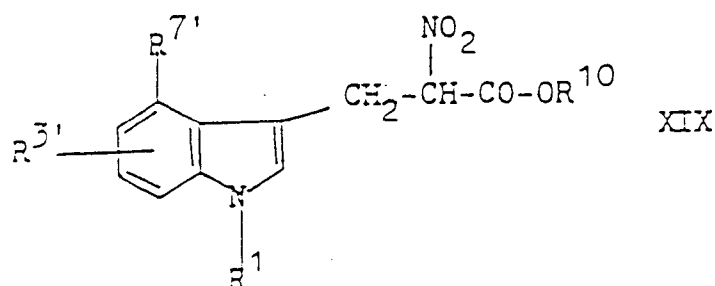


missä R^1 , $R^{2'}$ ja $R^{3'}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisia alkoholeja voidaan saada lähtemällä sellaisista kaavan V mukaisista yhdisteistä, joissa Y tarkoittaa syaaniryhmää, muuntamalla tämä syaaniryhmä sinänsä tunnetulla tavalla alkoksikarbonyyliryhmäksi, joka pelkistetään sitten selektiivisesti hydroksimetyyliryhmäksi. Pelkistimenä voidaan käyttää niitä hydridipelkistimiä, jotka on kuvattu edellä edullisiksi kaavan XVIII mukaisissa yhdisteissä esiintyvän esteriryhmän selektiiviseen pelkistämiseen.

Yleisen kaavan XVIIIa

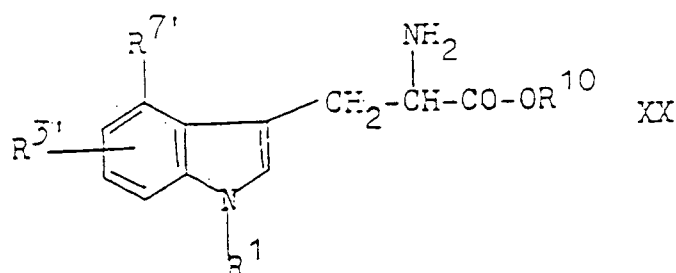


missä R^1 , $R^{3'}$ ja R^{10} ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla lähtien yhdisteistä, joilla on yleinen kaava XIX



missä R^1 , $R^{3'}$ ja R^{10} ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja $R^{7'}$ tarkoittaa alempaa alkoksikarbonyyliryhmää, siten, että nämä kaavan XIX mukaiset yhdisteet pelkistetään syklisoivissa olosuhteissa. Tätä tarkoitusta varten kaavan XIX mukaisia yhdisteitä käsitellään reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa sellaisella pelkistävällä aineella, joka kykenee pelkistämään alifaattiset nitroryhvät selektiivisesti aminoryhmiksi alkoksikarbonyylijäännöksiä kuitenkaan pelkistämättä. Pelkistimenä voidaan käyttää esimerkiksi vetyä hydrauskatalyytin läsnäollessa tai hydratsiinia Raney-nikkelin läsnäollessa. Katalyyttisellä hydrauksella tapahtuva pelkistäminen voidaan toteuttaa tarkoituksenmukaisesti alueella 3-50 bar olevassa vetyaineessa ja huoneen lämpötilan ja noin 120 °C:n välisessä lämpötilassa. Hydrauskatalyyttinä voidaan käyttää erityisesti hiileen sidottua palladiumia. Liuottimena voidaan käyttää erityisesti aromaattisia hiilivetyjä kuten tolueenia tai ksyleenä. Hydrausolosuhteista riippuen mahdollisesti substituoi-

tunut bentsyylirengas R^1 saattaa myös pilkkoutua irti katalyyttisen hydrauksen aikana, joten tässä tapauksessa pelkistäminen toteutetaan tarkoituksenmukaisesti hydratsiinilla. Kun kaavan XIX mukaiset yhdisteet pelkistetään edellä kuvatuissa olosuhteissa, niin tällöin syntyy yleensä seos, joka koostuu yleisen kaavan XX mukaisista yhdisteistä



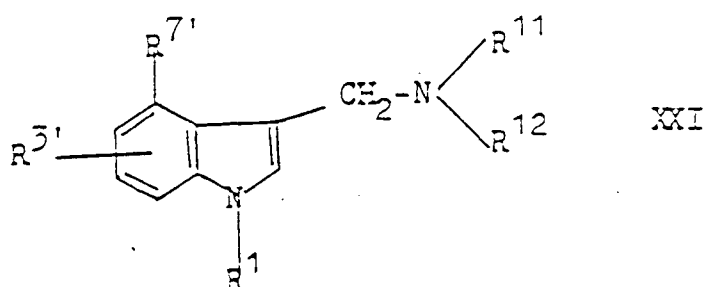
missä R^1 , $R^{3'}$, $R^{7'}$ ja R^{10} ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, sekä vastaavista kaavan XVIIIa mukaisista syklisoituneista yhdisteistä. Syklisoitumisen täydellistämiseksi tämä seos kuumennetaan tarkoituksenmukaisesti 0,5-3 tunnin ajaksi alueella 100-150 °C olevaan lämpötilaan.

Kaavan XVIIIa, missä R^1 tarkoittaa vetyä, mukaiset yhdisteet voidaan muuntaa toivottaessa reaktiolla kaavan X mukaisten yhdisteiden kanssa sellaisiksi kaavan XVIIIa mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R^1 tarkoittaa jäännöstä R^1 ". Tämä reaktio voidaan toteuttaa indoleiden alkyloimiseksi sinänsä tavallisilla menetelmillä, esimerkiksi edellä kaavan IX mukaisten yhdisteiden ja kaavan X mukaisten yhdisteiden välisen reaktion yhteydessä kuvatuissa olosuhteissa.

Toivottaessa kaavan XVIIIa mukaisiin yhdisteisiin voidaan liittää alkyyliryhmä $R^{2''}$ sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä kaavan XVIIIa mukaiset yhdisteet voidaan saattaa reagoimaan kaavan XII mukaisten yhdisteiden kanssa amidien alkyloimiseksi tavallisissa olosuhteissa. Reaktio voidaan toteuttaa reaktioolosuhteissa inertissä liuottimessa vahvan emäksen läsnäollessa, joka emäs kykenee poistamaan protoneja laktaamiryhmän typpiatomista. Sopivia emäksiä ovat esimerkiksi ne, jotka on kuvattu edellä edullisiksi kaavan VIII mukaisten yhdisteiden

alkyloinnissa menetelmän f) mukaisesti, erityisesti butyyllitium. Liuottimena voidaan käyttää esimerkiksi syklisiä tai avoketjuisia eettereitä kuten esimerkiksi tetrahydrofuraania tai dioksaania tai myöskin dietyylieetteriä. Reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti -80°C :n ja huoneen lämpötilan välisessä lämpötilassa. Mikäli R^1 tarkoittaa vetyä, niin indoli-funktio on suojattava sinänsä tunnetulla tavalla tavanomaisella, amina suojaavalla ryhmällä, joka poistetaan reaktion jälkeen.

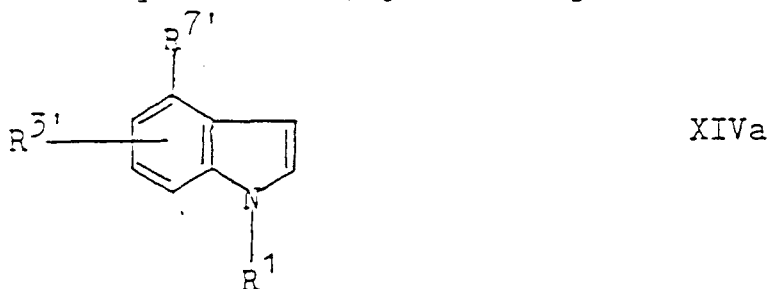
Kaavan XIX mukaisia yhdisteitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla lähtemällä yleisen kaavan XXI



missä R^1 , $\text{R}^{3'}$ ja $\text{R}^{7'}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^{11} ja R^{12} tarkoittavat kumpikin alempaa alkyyliä tai ne muodostavat yhdessä korkeintaan 4 hiiliatomia käsittävän alkyleeniketjun, mukaisista yhdisteistä siten, että kaavan XXI mukaisissa yhdisteissä läsnäoleva $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ -ryhmä muunnetaan nukleofiilisesti poistettavaksi irtoavaksi ryhmäksi ja reaktiotuote saatetaan reagoimaan in situ nitroetikkahappo(alemman alkyyli)esterin kanssa. Täten, esimerkiksi, kaavan XXI mukainen yhdiste voidaan saattaa reagoimaan nitroetikkahappoalkyyliesterin kanssa reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa tri(alemman alkyyli)fosfiinin, erityisesti tributyylifosfiinin läsnäollessa, joka fosfiini reagoi välivaiheena kaavan XXI mukaisen yhdisteen aminoryhmän kanssa nukleofiilisesti irtoavan jäännöksen muodostaen. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi asetonitriili, dimetyyliformamidi tai sykliset eetterit. Reaktio toteutetaan tarkoituksenmukaisesti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi alueella $50-80^{\circ}\text{C}$ olevassa lämpötilassa. Tarkoituksenmukaisesti kaavan XXI mukainen yhdiste voidaan myös muuttaa vastaavaksi kvaternääriseksi ammoniumsuolaksi

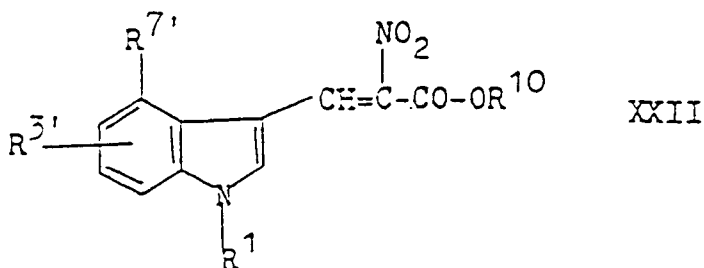
saattamalla se reagoimaan alemman alkyylijodidin kanssa sinänsä tunnetulla tavalla, minkä jälkeen tämä suola saatetaan reagoimaan nitroetikkahappo(alemmen alkyyli)esterin kanssa.

Kaavan XXI mukaisia yhdisteitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla indoliyhdisteistä, joilla on yleinen kaava XIVa

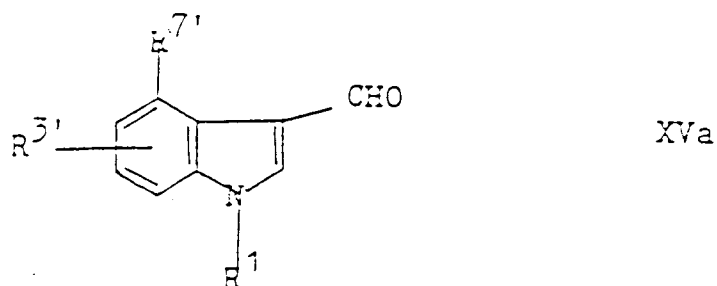


missä R^1 , $R^{3'}$ ja $R^{7'}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, siten, että kaavan XIVa mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan formaldehydin ja kaavan $HNR^{11}R^{12}$, missä R^{11} ja R^{12} ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisen amiinin kanssa aminometylointiin sinänsä tavallisesti käytetyillä menetelmillä, esimerkiksi Mannich-reaktion olosuhteissa.

Kaavan XIX mukaisia yhdisteitä voidaan saada myös yhdisteistä, joilla on yleinen kaava XXII



missä R^1 , $R^{3'}$, $R^{7'}$ ja R^{10} ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, siten, että kaavan XXII mukaisissa yhdisteissä läsnäoleva kaksoissidos pelkistetään sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi käsittelemällä kaavan XXII mukaista yhdistettä natriumtrimetoksiboorihydridillä, joka on valmistettu in situ natriumboorihydridistä ja metanolista tetrahydrofuraanissa. Kaavan XXII mukaisia yhdisteitä voidaan saada sinänsä tunnetulla tavalla saattamalla yhdisteet, joilla on yleinen kaava XVa



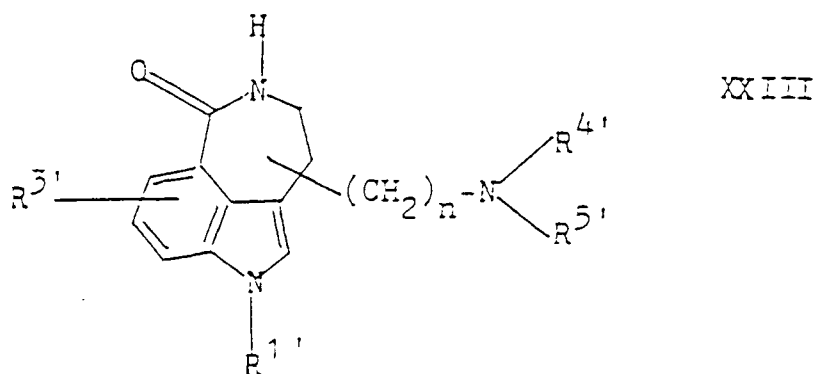
missä R^1 , $R^{3'}$ ja $R^{7'}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, reagoimaan nitroetikkahappo(alemmen alkyyli)esterin kanssa. Tämä reaktio voidaan toteuttaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä emäksen läsnäollessa sellaisissa olosuhteissa, joita käytetään tavallisestikin aldehydien ja C-H-asidisten yhdisteiden välisessä reaktiossa, esimerkiksi edellä kaavan XV mukaisten yhdisteiden ja nitrometaanin välisen reaktion yhteydessä kuvatuissa olosuhteissa.

Kaavan V mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ne ovat arvokkaita välituotteita farmakologisesti aktiivisten yhdisteiden, esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa.

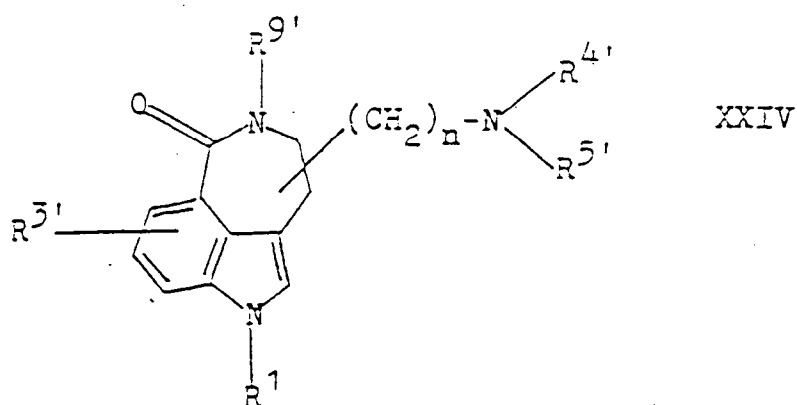
Kaavan V mukaisia yhdisteitä voidaan saada siten, että vastaavat, kaavan III mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan sinänsä tunnetulla tavalla alkalimetalliatsidin, alkalimetalliftaalimidin tai alkalimetallisyamidin kanssa.

Kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^4 tarkoittaa vetyä, D on sidos ja R^3 ei ole hydroksi, tai ne voidaan saada sellaisista vastaavista kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R^5 tarkoittaa vetyä, liittämällä niihin aminoa suojaava ryhmä.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet ovat uusia yhdistetä, jotka ovat myös arvokkaita välituotteita farmakologisesti vaikuttavien yhdisteiden, esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa. Kaavan VII mukaisia yhdisteitä voidaan saada siten, että yhdisteet, joilla on yleinen kaava XXIII

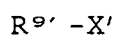


missä $R^{1'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, asyloidaan sinänsä tunnetulla tavalla yhdisteiksi, joilla on yleinen kaava XXIV



missä $R^{1'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja $R^{9'}$ tarkoittaa jäännöstä R^9 vastaavaa asyyliryhmää, minkä jälkeen saadut, kaavan XXIV mukaiset yhdisteet pelkistetään kaavan VII mukaisiksi yhdisteiksi.

Asylointia varten kaavan XXIII mukaiset yhdisteet voidaan saattaa reagoimaan sellaisen asylointiaineen kanssa, jolla on yleinen kaava XXV



XXV

missä $R^{9'}$ on edellä esitetyn määritelmän mukainen ja X' tarkoittaa halogeenia tai alempaa alkoksikarbonyyliryhmää, koro-

tetussa lämpötilassa, esimerkiksi alueella 30-100 °C olevassa lämpötilassa. Liuottimena voidaan käyttää asylointiaineen ylimäärää, johon voidaan toivottaessa lisätä muita orgaanisia liuottimia kuten avoketjuisia tai syklisiä eettereitä, kloorattuja hiilivetyjä kuten dikloorimetaania tai aromaattisia hiilivetyjä kuten bentseeniä. Asylointiaineena käytetään edullisesti vastaavaa happoanhydridiä. Formylointiin käytetään tarkoituksenmukaisesti seka-anhydridiä, joka on valmistettu in situ muurahaishaposta ja alemmasta karboksyylihappoanhydridistä, edullisesti asetanhydridistä.

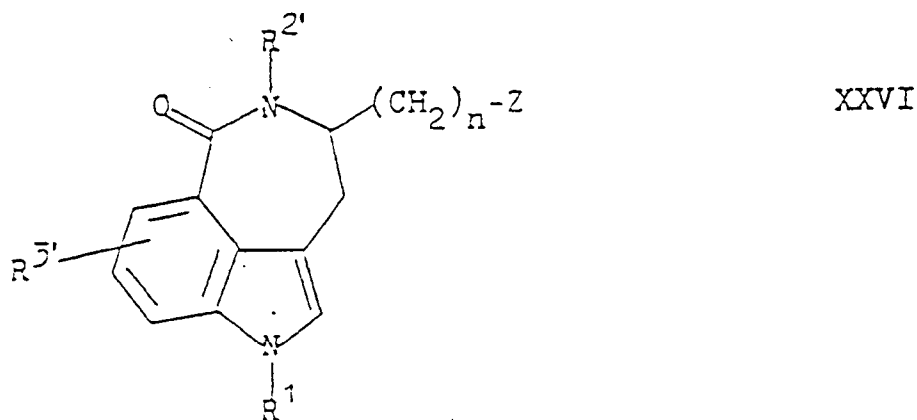
Kaavan XXIV mukaisten yhdisteiden pelkistäminen kaavan VII mukaisiksi yhdisteiksi voidaan toteuttaa sinänsä tunnetulla tavalla reaktio-olosuhteissa inerteissä orgaanisissa liuottimissa hydridipelkistintä käyttäen, joka pelkistin kykenee pelkistämään kaavan XXIV mukaisten yhdisteiden sekaimidiryhmittymässä läsnäolevan alkanoyylijäännöksen R^2 hydroksialkyyli-ryhmäksi vaikutamatta kuitenkaan okso-atsepiini-rengasrungon laktaamiryhmään tai mahdollisesti läsnäoleviin, amidia suojaaviin ryhmiin. Tarkoituksenmukaiseksi on osoittautunut esimerkiksi pelkistys di(alempi alkyyli)alumiinihydrideillä, erityisesti di-isobutyylialumiinihydridillä, diboraanilla tai di(alempi alkyyli)boorihydrideillä matalissa lämpötiloissa, esimerkiksi -80 °C:n ja huoneen lämpötilan välisessä lämpötilassa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi avoketjuiset tai sykliset eetterit kuten dietyylieetteri tai tetrahydrofuraani, aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tai tolueeni tai halogenoidut hiilivedyt kuten dikloorimetaani tai tällaisten liuottimien seokset.

Kaavan XXIII mukaiset yhdisteet kattavat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^2 tarkoittaa vetyä, D on sidos ja R^3 ei ole hydroksi ja R^4 ja/tai R^5 ei(vät) ole vety, tai niitä voidaan saada vastaavista kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R^4 , R^5 ja/tai R^1 tarkoitta(v)a(t) vetyä, liittämällä niihin amina suojaava ryhmä sinänsä tunnetulla tavalla.

Kaavan VIII mukaiset yhdisteet kattavat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^2 tarkoittaa vetyä, D on sidos ja R^3 ei ole hydroksi ja jäännökset R^1 , R^4 ja R^5 eivät ole vety, tai niitä voidaan saada sellaisista vastaavista kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R^1 , R^4 ja/tai R^5 tarkoitta(v)a(t) vetyä, liittämällä niihin amina suojaava ryhmä sinänsä tunnetulla tavalla.

Yleisen kaavan IX mukaiset yhdisteet kattavat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 tarkoittaa vetyä, D on sidos ja R^3 ei ole hydroksi ja jäännökset R^4 ja R^5 eivät ole vety, tai niitä voidaan saada sellaisista vastaavista kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa R^4 ja/tai R^5 tarkoitta(v)a(t) vetyä, liittämällä niihin amina suojaava ryhmä sinänsä tunnetulla tavalla.

Yhdisteet, joilla on yleinen kaava XXVI



missä R^1 , $R^{2'}$, $R^{3'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja Z tarkoittaa hydroksia tai edellä määriteltä jäännöstä X tai Y , kattavat kaavojen III, V ja XVII mukaiset yhdisteet ja ne ovat arvokkaita välituotteita farmakologisesti aktiivisten yhdisteiden, esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistuksessa.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmakologisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on mielenkiintoisia farmakologisia ominaisuuksia ja niillä on selektiivinen affiniteetti $5-HT_1$ -reseptoreihin. Niiden tunnusomaisena piirteenä on erityisesti edullinen vaikutus ruuansulatuskanavan, etenkin

mahan liikkuvuuteen. Niinpä eläinkokeissa kaavan I mukaisten yhdisteiden vaikutus vahvistaa mahan peristaltista aaltoilua, aaltoliikkeen taajuuden muuttumatta kuitenkin merkittäväällä tavalla. Lisäksi näillä yhdisteillä on serotoniini-agonistista stimuloivaa vaikutusta 5-HT₁:n kaltaisiin reseptoreihin Arteria basilaris- (kallontalon pohjan) valtimoissa, mikä on hyvä osoitus näiden yhdisteiden migreeniä torjuvasta vaikutuksesta.

Farmakologisten tutkimusmenetelmien kuvaus:

1. Pienimmän toksisen annoksen määrittäminen

Uroshiirille, joiden paino on 20-25 g, annetaan suun kautta (p.o.) 300 mg/kg oleva enimmäisannos testattavaa ainetta. Eläimiä tarkkaillaan huolella 3 tunnin ajan toksisuusoireiden toteamiseksi. Lisäksi 72 tunnin pituisen ajanjakson ajan antamisen jälkeen muistiin merkitään kaikki oireet ja kuolemantapaukset. Samoin oheisoireet todetaan ja merkitään muistiin. Kuoleman ja voimakkaiden myrkytysoireiden tapauksessa uusille hiirille annetaan jatkuvasti pienempiä annoksia niin kauan, kunnes myrkytysoireita ei ole enää todettavissa. Se pienin annos, joka johti vielä kuolemaan tai sai aikaan voimakkaita myrkytysoireita, on esitetty seuraavassa taulukossa A pienimpänä toksisena annoksena. Taulukossa A mainitut esimerkinumerot tarkoittavat jäljempänä seuraavia valmistusesimerkkejä.

2. Menetelmä, jolla määritettiin vaikutus mahan liikkuvuuteen nukutetuissa rotissa

Kokeisissa käytettiin ryhmiä, jotka muodostuivat kulloinkin 5-6 ravinnotta pidetystä rotasta, kanta SIV 50, joiden elopaino oli 220-290 g, ja jotka oli nukutettu ketamiini/ksylatsiini-seoksella. Eläimille annettiin ensin 1 ml/kg suuruinen annos liuosta, joka sisälsi 50 mg/ml ketamiinia ja 10 mg/ml ksylatsiinia vatsaontelon sisäisesti (i.p.) ja nukutusaineen pitoisuutta eläimissä pidetään yllä saman liuoksen jatkuvalla vatsaontelon sisäisellä infuusiolla, käyttäen infuusionopeutena 1 ml/kg/h. Eläinten henkitorveen ja vatsaan tehdään avanteet.

Sen jälkeen, kun mahanporttiin on laitettu sidelanka, mahaan työnnetään mahaletku, jonka toiseen päähän liitetään kolmitiehanan välityksellä kalibroitu paineen vastaanotin (Statham-elementti P 23 ID). Vastaava letku työnnetään peräsuolen kautta 8-9 cm:n syvyydelle paksusuoleen ja se liitetään samalla tavalla samantyyppiseen kalibroituun paineen vastaanottimeen. Sitten eläinten maha täytetään letkun avulla 2 ml:lla vettä. 40 minuutin pituisen asettumisvaiheen jälkeen mahan ja paksusuolen paineenvaihteluita mitataan 2 tunnin ja 20 minuutin pituisen koejakson ajan ja jaksottaisen mahamotoriikan tuottamat amplitudit piirretään Watanabe-monikynäpiirturilla (MC 6621). Yksittäisten eläinten tapauksessa amplitudien geometriset keskiarvot määritetään ensimmäisten 20 minuutin aikana ja näitä arvoja käytetään vertailuamplitudiarvoina. Näiden 20 minuutin jälkeen eläimille annetaan testattavaa ainetta vatsaontelon sisäisesti. Testattavan aineen aiheuttama suurin amplitudinkasvu (= keskiarvo siinä 20 minuutin pituisessa ajanjaksossa, jossa tapahtuu suurin amplitudin kasvu) lasketaan prosentuaalisena kasvuna ennen testattavien aineiden antamista määritetyistä vertailuamplitudiarvoista, ja seuraavassa taulukossa A on esitetty kunkin eläinryhmän keskiarvo. Lisäksi voidaan määrittää kokeen aikana testattavan aineen aiheuttama keskimääräisen mahanpaineen (tonus) suurin kasvu ennen testattavien aineiden antamista todettuun keskimääräiseen mahanpaineeseen verrattuna. Tämä mahanpaineen kasvu on esitetty taulukossa A yksikössä $\text{cm H}_2\text{O}$ (eläinryhmästä saatu keskiarvo). Paksusuoleen sa testattavat aineet vaimentavat amplitudia.

Taulukko A

Testatta- va aine Esim. no.	Mahan liikkuvuutta parantava vaikutus rotassa			Pienin toksinen annos, p. o. mg/hiiri-kg
	Annos $\mu\text{mol/kg}$ i. p.	Suurin amplitudin kasvu*	Mahanpaineen kasvu, cm H ₂ O	
1	10	449	7, 4	>300
2	100	239		>300
4	100	532	9, 0	>300
5a	100	1129	9, 5	>300
5b	100	449	3, 8	>300
6	100	609	15, 4	>300
8	100	569		>300
9	10	334	5, 5	>300
10	100	663	10, 5	>300
13	100	332	7, 2	>300
14	100	1115	3, 0	>300
15	100	308	3, 1	>300
17	100	293		>300
24	100	195		>300
25	100	206		300
28	100	17	0, 5	>300
29	100	154		>300
31	100	928		>300
32	100	922		>300
34	100	467		>300
36	100	351	11, 5	>300
37	100	950	4, 0	>300
38	100	559	12, 4	>300
39	100	569	1, 8	>300
40	100	997	6, 5	>300
41	100	234	2, 7	>300
45	100	580	3, 5	>300
47	100	1795	6, 7	>300

* suurin amplitudi prosentuaalisena kasvuna vertailuamplitudista laskien.

3. Ominaisuuksien, jotka viittaavat testattavien aineiden migreeniä torjuvaan vaikutukseen, selvittäminen in vitro

Migreenikivut liittyvät pään verisuonten liialliseen laajenemiseen.

Testattavilla aineilla on verisuonten supistumista stimuloivia, serotoniini-agonistisia vaikutuksia 5-HT₁:n kaltaisiin

reseptoreihin Arteria basilaris-valtimossa, minkä perusteella voidaan päätellä, että näillä aineilla on migreeniä torjuvaa vaikutusta. Näiden aineiden serotoniini-agonistinen vaikutus 5-HT₁:n kaltaisiin reseptoreihin voidaan määrittää in vitro sian kallonpohjan valtimosta (Arteria basilaris) eristetyillä kudossuikaleilla. Serotoniini aiheuttaa 5HT₁:n kaltaisia reseptoreita stimuloimalla sian kallonpohjan valtimosta eristetyissä kudossuikaleissa pitoisuudesta riippuvaa supistumista. Myös testattavat aineet aiheuttavat tällaista supistumista, mikä on hyvä osoitus niiden migreeniä vastustavasta vaikutuksesta. Oheinen tutkimus toteutettiin menetelmällä, joka on kuvattu julkaisuissa van Chardorp et al., Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol., lisäys niteeseen 341, R89, 1990; sekä Eur. J. Pharmacol., 183, 1106-1107, 1990.

Seuraavassa kuvataan koe, jolla määritetään in vitro serotoniini-agonistisia supistuksia indusoiva vaikutus sian kallonpohjan eristetyn valtimon kappaleisiin.

Tässä kokeessa käytetään sian kallonpohjan valtimosta saatuja kierremäisiä kappaleita, jotka valtimot on eristetty teurastamosta saaduista sianaivoista.

Kukin kappale kiinnitetään elinhauteessa, joka muodostuu 10 ml:sta modifioitua tyrodiliuosta, jonka pH on asetettu arvoon 7,4, siten, että kudokseksi on 10 mN suuruisen jännityksen alainen [modifioitu tyrodiliuos = tyrodiliuos, johon on lisätty 10⁻⁸ mol/l indometasiinia, 10⁻⁷ mol/l atropiinia ja 10⁻⁷ mol/l propranololia; tyrodiliuos = vesiliuos, joka sisältää litraa kohden 150,0 mmol NaCl, 4,0 mmol KCl, 1,8 mmol CaCl₂·2H₂O, 1,1 mmol MgCl₂·6H₂O, 25,0 mmol NaHCO₃, 0,3 mmol NaH₂PO₄·H₂O sekä 11,1 mmol glukoosia]. Haudetta kaasutetaan seoksella, jonka koostumus on 95 % O₂ ja 5 % CO₂. Yhden tunnin pituisen tasapainotusvaiheen jälkeen kudokset saatetaan supistumaan kahteen kertaan lisäämällä kulloinkin serotoniinia pitoisuutena 10⁻⁵ mol/l, minkä jälkeen preparaattit huuhdotaan. Sitten tämä supistuksia aiheuttava vaikutus määritetään serotoniinin pitoisuuden kasvaessa, ja serotoniinille laaditaan kumulatiivinen

supistusvaikutuskäyrä. Näitä samoja (vielä kerran huuhdottuja) preparaatteja käyttäen laaditaan kumulatiivinen supistusvaikutuskäyrä testattavalle aineelle.

Seuraavassa taulukossa B on esitetty suurimmat, testattavan aineen aiheuttamat supistukset suhteessa suurimpiin, serotoniinin aiheuttamiin supistuksiin, sekä testattavan aineen sen pitoisuuden negatiivinen logaritmi, joka pitoisuus aiheuttaa 50 % tällä testattavalla aineella aikaansaatavasta suurimmasta supistuksesta (pD_2), ja testattavan aineen pD_2 :na merkitty suhteellinen vaikutusteho verrattuna serotoniinilla samasta valtimonkappaleesta saatuun pD_2 -arvoon.

Taulukko B

Esim. no.	Suurin saavutettu supistuminen ¹	pD_2 ²	Suhteellinen vaikutus- teho ³
1	0,8	6,5	0,132
1a	1,0	6,7	0,172
4	0,6	6,8	0,208
4a	0,6	7,0	0,354
9	0,5	6,4	0,124
12	0,7	6,0	0,050

¹ Suurin saavutettu supistuminen suhteessa serotoniinilla saavutettuun suurimpaan supistumiseen, jolle on annettu arvoksi 1.

² Sen pitoisuuden negatiivinen logaritmi, jolla pitoisuudella päästään 50 %:iin suurimmasta supistumisesta.

³ Testattavan aineen pD_2 / serotoniinin pD_2 .

Näiden vaikutustensa ansiosta kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti siedettyjä happoadditiosuoloja voidaan käyttää gastroenterologiassa suurten nisäkkäiden, erityisesti ihmisten lääkkeinä ruuansulatuskanavan liikkuvuushäiriöiden ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi. Niinpä nämä aineet ovat käyttökelpoisia esimerkiksi hoidettaessa erilaisia, ruuansulatuskanavan liikkuvuushäiriöistä johtuvia oireita kuten pahoinvointia, kylläisyytunnetta, mahakipuja tai ärtyneen

suolen oireyhtymää. Lisäksi nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa ja ennaltaehkäistäessä migreenia ja muita samankaltaisia, pään verisuonijärjestelmän laajentumisesta johtuvia häiriöitä ja päänsärkyä, ja niillä on tällöin myös kipua poistavaa vaikutusta.

Näihin tarkoituksiin käytettävät annokset voivat vaihdella yksilöllisesti ja ne riippuvat luonnollisestikin käsiteltävästä tilasta, käytetystä aineesta ja sen antotavasta. Esimerkiksi ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat valmisteet sisältävät yleisesti vähemmän vaikuttavaa ainetta kuin suun kautta annettavat preparaatit. Yleisesti, suuremmille nisäkäille, erityisesti ihmiselle, voidaan antaa tätä lääkeainetta annostelumuotoina, jotka sisältävät vaikuttavaa ainetta 25-300 mg suun kautta annettavassa yksikköannoksessa.

Lääkkeiksi tarkoitetuista kaavan I mukaisista yhdisteistä on voitu valmistaa tavallisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa galeenisia valmisteita, kuten tabletteja, kapseleita, peräpuikkoja tai liuoksia, esimerkiksi injektio-liuoksia tai suun kautta tai kielen alaisesti annettavia liuoksia, jotka ovat esimerkiksi suihkeena. Nämä galeeniset valmisteet voidaan valmistaa sinänsä tunnetuilla menetelmillä käyttäen tavallisia kiinteitä kantaja-aineita kuten esimerkiksi maitosokeria, tärkkelystä tai talkkia tai nestemäistä paraffiinia sekä käyttäen tavallisia farmaseuttisia apuaineita, esimerkiksi tabletteja hajottavaa ainetta, liukenemista välittäviä aineita tai säilöntäaineita.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä lähemmin sitä kuitenkin millään tavalla rajoittamatta.

Esimerkki 1

3-aminometyyli-3, 4, 5, 6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5, 4, 3-cd]indoli

A) Liuokseen, joka sisälsi 100 g indoli-4-karboksyylihappometyyliesteriä 1000 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin pisa-

roittain jäissä jäähdyttäen 90 ml fosforioksidikloridia 30 minuutin aikana. Sitten jäähaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin edelleen 3 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos laimennettiin sitten 1000 ml:lla dikloorimetäänia, seosta jäissä jäähdyttäen ja voimakkaasti sekoittaen. Sitten lisättiin 200 ml vettä ja 100 ml 40-prosenttista natriumhydroksidiliuosta niin hitaasti, ettei lämpötila noussut 40 °C:n yläpuolelle. Orgaaninen faasi erotettiin, pestiin kahdesti kulloinkin 50 ml:lla 10-prosenttista natriumhydroksidiliuosta, kuivattiin natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Öljymäisenä jäännöksenä jäänyt raaka 3-formyyli-indoli-4-karboksyylihappometyyliesteri liuotettiin dietyylieetteriin. Tuote kiteytyi tästä eetteriliuoksesta ja se erotettiin suodattamalla. Kuivaamisen jälkeen saatiin 83,4 g 3-formyyli-indoli-4-karboksyylihappometyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 134-135 °C.

B) 60 g edellä saatua tuotetta sekoitettiin huoneen lämpötilassa sekoittaen 350 ml:aan nitrometäänia ja 5 ml:aan 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni(1,5-5):ia (= DBU), ja reaktioseoksen annettiin reagoida 6 tunnin ajan 65 °C:n lämpötilassa. Tämän jälkeen, jatkokäsittelyä varten reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin etikkahappo-etyyliesteriin. Liuos pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäisenä jäännöksenä saatu raaka 3-(1,3-dinitro-propan-2-yyli)-indoli-4-karboksyylihappometyyliesteri liuotettiin dietylieetteriin. Tuote kiteytyi tästä eetteriliuoksesta. Kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin vielä dietylieetterillä ja kuivattiin. Tällä tavalla saatiin 67 g 3-(1,3-dinitropropan-2-yyli)-indoli-4-karboksyylihappometyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 110-112 °C.

C) 67 g edellä saatua tuotetta liuotettiin yhteen litraan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin 5 g Raney-nikkeliä. Sitten reaktioseokseen lisättiin pisaroittain 150 ml hydratsiinihydraattia. Tällöin lämpötila kohosi 40 °C:een samalla kun kaasua kehittyi voimakkaasti. Tämän jälkeen reaktioseos lämmi-

tettiin 1,5 tunnin ajaksi 55 °C:n lämpötilaan. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos jäädytettiin, katalyytti erotettiin suodattamalla ja seos haihdutettiin kuiviin. Jäännöksenä saatu raaka otsikon mukainen yhdiste puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä, hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia), käyttäen eluenttina seosta, joka koostui metanolista ja ammoniakkin 25-prosenttisesta vesiliuoksesta suhteessa 96:4. Liuotinseoksen haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyt vaahtomainen jäännös liuotettiin metanoliin ja kiteytettiin. Kiteet erotettiin imulla, ne pestiin vielä metanolin ja dietyylieetterin 9:1-seoksella ja kuivattiin. Tällä tavalla saatiin 36,4 g 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolihydraattia, jonka sulamispiste oli 119-120 °C.

Hydrokloridin saamiseksi 13 g edellä saatua, otsikon mukaisen yhdisteen hydraattia liuotettiin 200 ml:aan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain, samalla sekoittaen, ylimäärä suolahapon eetteriliuosta. Huoneen lämpötilassa muodostuneet kiteet erotettiin suodattamalla ja ne pestiin vielä metanolin ja dietyylieetterin 9:1-seoksella ja kuivattiin. Tällä tavalla saatiin 12 g 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridi-hydraattia, jonka sulamispiste oli 193-204 °C.

D) Enantiomeerien erottaminen:

Otsikon mukainen raseeminen yhdiste erotettiin seuraavalla tavalla optisiksi antipodeikseen:

- 1a) 3R(+)-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli ja
- 1b) 3S(-)-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli.

Da1) 8,2 g raseemista 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolihydraattia liuotettiin 50 ml:aan metanolia metanolin palautusjäädytyslämpötilassa ja tähän

liuokseen lisättiin, samalla sekoittaen, 5,12 g D(-)-viinihappoa. Sitten lisättiin 5 ml vettä ja reaktioseosta sekoitettiin 70 °C:n lämpötilassa vesihauteessa, kunnes saatiin kirkas liuos. Tätä liuosta sekoitettiin 24 tunnin ajan avoimessa astiassa, huoneen lämpötilassa. Muodostuneet kiteet erotettiin emäliemestä ja ne pestiin pienellä määrällä metanolia. Kuivaimisen jälkeen saatiin 5,9 g kiteitä, jotka kiteytettiin uudelleen metanolin ja veden 9:1-seoksesta ja kuivattiin. Tällä tavalla saatiin 3,5 g 3R(+)-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-D-tartraattia, jonka optinen ominaiskiertoarvo $[\alpha]^{25}_D = +92,8^\circ$ (c= 0,25 vedessä).

Da2) 2,12 g edellä saatua tartraattia liuotettiin 6,3 g:aan vettä 95 °C:n lämpötilassa. Tämän liuoksen pH-arvo oli 3,5. Liuoksen pH laskettiin arvoon 0,5 lisäämällä siihen suolahapon 25-prosenttista isopropanoliliuosta, minkä jälkeen liuos haihdutettiin alennetussa paineessa (vesisuihkupumpulla aiheutettu vakuumi) 4 ml:ksi. Muodostuneet kiteet erotettiin suodattamalla 24 tunnin kuluttua tästä vesipitoisesta reaktioseoksesta, ne pestiin etanolilla ja kuivattiin. Tällä tavalla saatiin 0,94 g 3R(+)-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 295 °C (hajoaa), ja jonka optinen ominaiskiertoarvo $[\alpha]^{25}_D = +232,4^\circ$ (c= 0,25 vedessä).

Da3) Kohdassa Da2) jäljelle jääneen vesipitoisen suodoksen pH asetettiin arvoon 11 lisäämällä natriumkarbonaatin kylläistä vesiliuosta, minkä jälkeen se haihdutettiin alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun paine). Jäljelle jäänyt jäännös puhdistettiin kromatografisesti hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia) silikageelillä käyttäen eluenttina seosta, joka sisälsi metanolia ja ammoniakin 25 %:sta vesiliuosta suhteessa 96:4. Tällä tavalla saatiin 0,32 g amorfista 3R(+)-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka optinen ominaiskiertoarvo $[\alpha]^{22}_D = +104$ (c= 1 metanolissa).

Db1) Menetelmän vaiheessa Da1) saatu emäliemi haihdutettiin ja jäännös liuotettiin 20 ml:aan vettä 80 °C:n lämpötilassa. Sen jälkeen, kun liuos oli jäähtynyt huoneen lämpötilaan, siihen lisättiin 4 ml isopropanolia. Liuosta sekoitettiin 48 tuntia huoneen lämpötilassa avoimessa astiassa. Muodostuneet kiteet erotettiin suodattamalla, ne kuivattiin ja kiteytettiin kahdesti uudestaan veden ja isopropanolin 20:4-seoksesta. Tällä tavalla saatiin 1,05 g 3S(-)-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-D-tartraattia, jonka optinen ominaiskiertoarvo $[\alpha]^{25}_D = -143^\circ$ (c= 1 metanolissa).

Db2) 0,95 g edellä saatua tartraattia muunnettiin analogisesti menetelmän vaiheessa Da2) kuvatulla tavalla suoraan vastaavaksi hydrokloridiksi. Tällöin saatiin 0,3 g 3S(-)-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka optinen ominaiskiertoarvo $[\alpha]^{25}_D = -222^\circ$ (c= 0,25 vedessä).

Db3) Menetelmän vaiheessa Db2) jäljelle jääneestä vesipitoisesta suodoksesta vapautettiin emäs analogisesti menetelmän vaiheessa Da3) kuvatulla menetelmällä, ja se puhdistettiin. Tällä tavalla saatiin 0,15 g amorfista 3S(-)-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka optinen ominaiskiertoarvo $[\alpha]^{25}_D = -103^\circ$ (c=1 metanolissa).

Esimerkki 2

3-bentsyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

6,2 g 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolihydraattia (valmistus kuvattu esimerkissä 1C) lisättiin 120 ml:aan bentseeniä ja tähän seokseen lisättiin 3,3 ml bentsaldehydiä. Tämä reaktioseos kuumennettiin 3 tunniksi kiehumispisteeseen vedenerottimeen yhdistettynä. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin. Öljymäisenä jäännöksenä saatu raaka 3-bentsylideeni-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli jatkokäsiteltiin välittömästi. Tätä tarkoitusta varten se liuotettiin 40 ml:aan jää-

etikkaa ja tähän liuokseen, jota jäähdytettiin jäissä ja jota sekoitettiin, lisättiin annoksittain 1,2 g natriumboorihydridiä. Sitten tätä reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Jatkokäsittelyä varten jääetikka poistettiin tislamalla alennetussa paineessa (vesisuihkuvakuumi). Jäljelle jäänyt öljymäinen jäännös liuotettiin 100 ml:aan vettä ja seos tehtiin alkaliseksi nostamalla sen pH arvoon 9 lisäämällä natriumkarbonaatin kylläistä vesiliuosta. Öljynä erottunut raaka otsikon mukainen yhdiste erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kolmeen kertaan kulloinkin 100 ml:lla metyleenikloridia. Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Saatua raakatuote puhdistettiin pylväskromatografisesti silikaagelillä hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia), käyttäen eluenttina etikkahappo-etyyliesterin ja metanolin 4:1-seosta. Sen jälkeen, kun eluentti oli haihdutettu pois, saatiin 7 g 3-bentsyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia vaahtomaisena tuotteena.

3 g edellä saatua otsikon mukaista yhdistettä liuotettiin metanoliin ja se muunnettiin hydrokloridikseen esimerkissä 1C) kuvatulla tavalla. Tällä tavalla saatiin 2,9 g 3-bentsyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoliinhydrokloridia, jonka sulamispiste oli 179-181 °C.

Esimerkki 3

3-(N-bentsyyli-N-metyyliaminometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

6,2 g 3-bentsyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia (valmistus kuvattu esimerkissä 2) liuotettiin 250 ml:aan dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin huoneen lämpötilassa sekoittaen 0,81 ml metyylijodidia ja 1,81 g kaliumkarbonaattia. Reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen, jatkokäsittelyä varten, dimetyyliformamidi poistettiin 50 °C:ssa alennetussa paineessa (öljypumppuvakuumi). Jäljelle jäänyt öljymäinen jäännös liuotettiin seokseen, joka koostui yhtä suurista mää-

ristä vettä ja dikloorimetaania, minkä jälkeen dikloorimetaanifaasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kahdesti dikloorimetaanilla. Orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännöksenä saatiin 3,84 g öljymäistä raakatuotetta. Se puhdistettiin kromatografisesti kohtalaisesti korotetussa paineessa (= matalapainekromatografia, LPLC, 3-6 baarissa) silikageelillä (kaupallinen tuote LiChroprep[®] Si 60) käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin 9:1-seosta. Tällä tavalla saatiin 3,26 g öljymäistä 3-(N-bentsyyli-N-metyyliaminometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia.

0,88 g edellä saatua otsikon mukaista yhdistettä liuotettiin lievästi lämmittäen 5 ml:aan isopropanolia. Tähän liuokseen lisättiin liuos, joka sisälsi 0,44 g fumaarihappoa 9 ml:sta isopropanolia ja 1 ml:sta metanolia koostuvassa seoksessa. Sitten seokseen lisättiin 1 ml metyyli-tert.-butyylietteriä heikkoon samenemiseen saakka. Fumaraatti kiteytyi tästä reaktioseoksesta. Kiteet erotettiin suodattamalla ja pestiin metyyli-tert.-butyylietterillä ja kuivattiin, minkä jälkeen saatiin 1,07 g 3-(N-bentsyyli-N-metyyliaminometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-vetyfumaraatti-puolihiydraattia, jonka sulamispiste oli 191-193 °C.

Esimerkki 4

3-metyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

A1) 2,38 g 3-(N-bentsyyli-N-metyyliaminometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia (valmistus kuvattu esimerkissä 3) liuotettiin 150 ml:aan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin typpivirran alaisuudessa katalyytiksi spaatteenlinkärjellinen hiileen sidottua palladiumia (10 %:nen). Sitten seosta hydrattiin autoklaavissa, 3,5 baarin vetypaineessa 50 °C:n lämpötilassa samalla sekoittaen. Vety päästettiin pois 3 tunnin kuluttua, reaktioseos huuhdottiin typellä ja katalyytti erotettiin suodattamalla. Jäljelle jäänyt liuos haihdutettiin ja jäännöksenä saatu öljymäinen raakatuote puhdistettiin mata-

lapainekromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina seosta, joka koostui metanolista ja ammoniakkin 25-prosenttisesti vesiliuoksesta suhteessa 96:4. Tällä tavalla saatiin 0,9 g 3-metyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia vaahtomaisena tuotteena.

0,62 g edellä saatua otsikon mukaista emästä muunnettiin hydrokloridikseen esimerkissä 1C) kuvatulla tavalla. Tällä tavalla saatiin 0,56 g 3-metyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolihydrokloridia, jonka sulamispiste oli 274-277 °C.

A2) Lähtöyhdisteenä voidaan käyttää 3-(N-bentsyyli-N-metyyliaminometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolin sijasta myös 3-(N-difenyyylimetyyli-N-metyyliamino)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia (sulamispiste 192 °C, hajoten), jota voidaan saada analogisesti esimerkissä 3 kuvatulla tavalla lähtemällä 3-[N-(difenyylimeetyyli)-aminometyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolista (hydrokloridin sulamispiste 291 °C, hajoten, valmistus analogisesti esimerkissä 2 kuvatulla tavalla lähtien 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolihydraatista ja bentsofenonista).

B) Enantiomeerien erotus:

Raseeminen otsikon mukainen yhdiste voidaan erottaa esimerkissä 1D kuvatulla menetelmällä optisiksi antipodeikseen. Tällä tavalla saatiin:

4a) 3R(+)-3-metyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridi, sulamispiste 310 °C (hajoaa), $[\alpha]^{25}_D = 218,6^\circ$ (c=1 metanolissa) ja

4b) 3S(-)-3-metyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridi, sulamispiste >280 °C (hajoaa), $[\alpha]^{25}_D = -224,9^\circ$ (c=1 metanolissa).

C) Enantiomeerien erottaminen, 2. menetelmä

Ca1) 2,14 g N-etoksikarbonyyli-L-leusiinia ja 2,94 ml trietyyliamiinia liuotettiin 75 ml:aan kuivaa tetrahydrofuraania. Liuos jäädytettiin noin -15 °C:n lämpötilaan. Sitten siihen lisättiin liuos, joka sisälsi 1,37 ml kloorimuuraishaishappoisobutyylimiesteriä 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, 10 minuutin pituisen ajanjakson aikana, typpi-ilmakehässä. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 10 minuuttia. Sitten siihen lisättiin annoksittain 15 minuutin aikana, noin -15 °C:n lämpötilassa 2,8 g raseemista 3-metyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia. Reaktioseos lämmitettiin hitaasti huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin vielä 3 tuntia. Sitten se haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia), käyttäen eluenttina etyyliasetaatia ja metanolin 99:1-seosta. 3 g puhdistettua tuotetta erotettiin preparatiivisella suurpainenestekromatografisella (HPLC) menetelmällä (+)- ja (-)-enantiomeeriksi.

Ca2) 1,8 g (+)-enantiomeeria liuotettiin 25 ml:aan väkevää suolahappoa ja tätä liuosta kuumennettiin öljyhauteessa 100 °C:n lämpötilassa. Liuos haihdutettiin 24 tunnin kuluttua alennetussa paineessa, jäännös liuotettiin etanoliin ja haihdutettiin uudestaan. Jäljelle jäänyt jäännös liuotettiin etanolin vesiliuokseen ja siihen lisättiin 1,18 g kaliumkarbonaattia. Seos haihdutettiin alennetussa paineessa ja saatu jäännös puhdistettiin kromatografisesti hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia), käyttäen eluenttina metanolin ja ammoniakkin vesiliuoksen seosta suhteessa 99,5:0,5. Saatu siirappimainen tuote liuotettiin pieneen määrään absoluuttista etanolia ja tähän liuokseen lisättiin ylimäärä suolahapon etanoliliuosta. Muodostunut sakka erotettiin imulla ja pestiin absoluuttisella etanolilla ja dietyylieetterillä. Saadun 3R(+)-3-metyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolihydrokloridin sulamispiste oli 310 °C (hajoaa) ja sen optinen ominaiskiertoarvo $[\alpha]^{25}_D = +218,6^\circ$ (metanoli).

Cb) Menetelmän vaiheessa Ca1) saatu (-)-enantiomeeri muunnettiin analogisesti menetelmän vaiheessa Ca2) kuvatulla tavalla 3S(-)-3-metyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolihydrokloridiksi, jonka sulamispiste oli $>280^{\circ}\text{C}$ (hajooa), ja jonka optinen ominaiskiertoarvo $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -224,9^{\circ}$ (metanoli).

Esimerkki 5

- a) 3-etyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli ja
- b) 3-dietyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

A) 6 g 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydraattia (valmistus kuvattu esimerkissä 1C) liuotettiin 60 ml:aan dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin yhteensä 2,5 ml etyylibromidia ja 5,1 ml trietyyliamiinia neljänä yhtäsuurena annoksena 6,5 tunnin aikana. Tämän ajanjakson aikana reaktioseoksen lämpötila pidettiin 60°C :ssa. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja kummastakin otsikon mukaisesta yhdisteestä muodostunut punainen seos erotettiin kromatografisesti hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia) silikageelillä, käyttäen eluentina dikloorimetaanin, metanolin ja dietyyliamiinin 80:17:3-seosta. Tällä tavalla saatiin 3,4 g öljymäistä monoetyyliaminometyyli-raakatuotetta (= yhdiste 5a) sekä 4,1 g öljymäistä dietyyliaminometyyli-raakatuotetta (= yhdiste 5b).

Öljymäinen raakatuote 5a) liuotettiin metanoliin. Tästä liuoksesta kiteytettiin, siihen hieman dietyylieetteriä lisäten, 2,3 g 3-etyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli $90-92^{\circ}\text{C}$.

Öljymäinen raakatuote 5b) liuotettiin etanoliin ja siitä valmistettiin hydrokloridi esimerkissä 1C) kuvatulla tavalla lisäämällä suolahapon eetteriliuosta. Tällä tavalla saatiin

2,5 g 3-dietyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 150-153 °C.

Esimerkki 6

3-isopropyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

Liuokseen, joka sisälsi 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydraattia (valmistus kuvattu esimerkissä 1C) 80 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin sekoittaen 0,82 g boraani-dimetyyliamiini-kompleksia. Tätä liuosta kuumennettiin 1 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä ja sitten siihen lisättiin pisaroittain 45 °C:n lämpötilassa 10 ml asetonia. Reaktioseosta sekoitettiin 2,5 tunnin ajan 60 °C:n lämpötilassa. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja saatu jäännös liuotettiin veden ja dikloorimetaanin seokseen. Dikloorimetaanifaasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kolmeen kertaan kulloinkin 50 ml:lla dikloorimetaanin ja metanolin 9:1-seosta. Orgaaniset faasit yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännöksenä saatu raakatuote puhdistettiin kromatografisesti hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia) silikageelillä käyttäen eluenttina metanolin ja etikkahappo-etyyliesterin 4:1-seosta. Otsikon mukainen yhdiste saatiin öljynä.

Öljymäinen otsikon mukainen yhdiste muunnettiin hydrokloridiksi esimerkissä 1C) kuvatulla menetelmällä. Tällä tavalla saatiin 1,6 g 3-isopropyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 180-183 °C.

Esimerkki 7

4-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

A) 100 g indoli-4-karboksyylihappo-metyyliesteriä liuotettiin 500 ml:aan jääetikkaa. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain

huoneen lämpötilassa seos, joka sisälsi 86 ml dimetyyliamiinin 40 %:sta vesiliuosta, 55 ml formaldehydin 37 %:sta vesiliuosta sekä 250 ml jääetikkaa. Sitten reaktioseosta sekoitettiin 20 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Jatkokäsittelyä varten reaktioseokseen lisättiin, jäissä jäähdyttäen, natriumhydroksidin 20 %:sta vesiliuosta niin paljon, että pH-arvoksi saatiin 9. Sitten seos uutettiin kolmeen kertaan dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Tällä tavalla saatiin 127 g raakaa 3-dimetyyliaminometyyli-indoli-4-karboksyylihappo-metyyliesteriä vaaleankeltaisenä öljynä.

B) 127 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 600 ml:aan asetonitriiliä. Tähän liuokseen lisättiin 68 ml nitroetikkahappo-etyyliesteriä. Sitten siihen lisättiin pisaroittain huoneen lämpötilassa liuos, joka sisälsi 40 ml tributyylifosfiinia 350 ml:ssa asetonitriiliä. Reaktioseosta sekoitettiin 2,5 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Tämän jälkeen, jatkokäsittelyä varten, reaktioseos haihdutettiin kuiviin ja saatu jäännös liuotettiin suolahapon 10 % vesiliuokseen. Liuos uutettiin kolmeen kertaan etikkahappo-etyyliesterillä ja yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt raakatuote puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia) käyttäen eluenttina sykloheksaanin ja etikkahappo-etyyliesterin 2:1-seosta. Eluentin haihduttamisen jälkeen saatu jäännös kiteytettiin dietyylieetteristä. Tällä tavalla saatiin 66 g 3-(1-etoksikarbonyyli-2-nitropropyyli)-indoli-4-karboksyylihapon metyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 106-110 °C.

C) 66 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 2 litraan tolueenia. Tähän liuokseen lisättiin katalyytiksi 5 g hiileen sidottua palladiumia (10-%:nen). Sitten reaktioseosta hydrattiin 50 baarin vetypaineessa 6 tunnin ajan 70 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos jäähdytettiin, katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Saatu öljymäinen jäännös kuumennettiin 1 tunnin ajaksi 130 °C:n lämpötilaan syklistoitumisen täydellistä-

miseksi. Tämän jälkeen jäähdytettäessä muodostuneet kiteet sekoitettiin etanoliin, erotettiin suodattamalla ja pestiin dietyylieetterin ja etanolin 1:1-seoksella. Kuivaamisen jälkeen saatiin 41,5 g 3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-[5,4,3-cd]indoli-4-karboksyylimahapon etyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 185-188 °C.

D) 41,5 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 1,2 litraan tetrahydrofuraania. Tähän liuokseen lisättiin annoksittain 48,7 g natriumboorihydridiä samalla huoneen lämpötilassa sekoittaen. Sitten lisättiin pisaroittain 780 ml etanolia ja reaktioseos kuumennettiin 1,5 tunniksi 50 °C:n lämpötilaan. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos laimennettiin dikloorimetaanilla ja orgaaninen faasi uutettiin vedellä. Tämän jälkeen vesifaasi uutettiin neljään kertaan dikloorimetaanin ja metanolin 95:5-seoksella. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäljelle jäänyt jäännös liuotettiin metanoliin ja kiteytettiin. Kiteet erotettiin suodattamalla, pestiin vielä metanolin ja dietyylieetterin 8:2-seoksella ja kuivattiin. Tällöin saatiin 31,3 g 4-hydroksimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 186-187 °C.

E) 31,3 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 190 ml:aan pyridiiniä. Sitten tähän liuokseen lisättiin jäissä jäähdyttäen 33 g p-tolueenisulfonihappokloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Jatkokäsittelyä varten tämä reaktioseos kaadettiin 300 ml:aan sitruunahapon jäissä jäähdytettyä kylläistä vesiliuosta. Hapan vesifaasi pestiin kolmeen kertaan dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatu jäännös liuotettiin metanoliin ja se kiteytettiin dietyylieetteriä lisäämällä. Kiteet erotettiin suodattamalla, ne pestiin metanolin ja dietyylieetterin 7:3-seoksella ja kuivattiin. Tällöin saatiin 36,5 g 4-(p-tolueenisulfonyyli-oksimeetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 175-178 °C.

F) 5 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 50 ml:aan dimetyyli-formamidia. Tähän liuokseen lisättiin 5,3 g natriumatsidia. Sitten reaktioseos kuumennettiin 2 tunniksi 100 °C:n lämpötilaan sitä samalla sekoittaen. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos jäähdytettiin, reaktioseos haihdutettiin, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin ja dikloorimetaanifaasi pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatu öljymäinen jäännös liuotettiin etikkahappo-etyyliesteriin ja se kiteytettiin dietyylieetteriä lisäämällä. Kiteet erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, Tällöin saatiin 2,8 g 4-atsidometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 152-153 °C.

G) 2,8 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 30 ml:aan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin spaattelinkärjellinen Raney-nikkeliä, sitten lisättiin 2,3 ml hydratsiinihydraattia seostamalla sekoittaen ja reaktioseosta sekoitettiin edelleen huoneen lämpötilassa 2 tunnin ajan. Jatkokäsittelyä varten katalyytti erotettiin asbestilietteen (kaupallinen tuote Theorit[®]) läpi imemällä ja suodos haihdutettiin. Jäännöksenä saatu raaka otsikon mukainen yhdiste liuotettiin metanoliin ja se muunnettiin hydrokloridiksi esimerkissä 1C kuvatulla tavalla. Saadut kiteet suodatettiin erilleen, ne pestiin metanolin ja dietyylieetterin 8:2-seoksella ja kuivattiin. Tällä tavalla saatiin 2,8 g 4-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 259-265 °C.

Esimerkki 8

4-(2-aminoetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

A) 5 g 4-(p-tolueenisulfonyylioksimetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia (valmistus kuvattu esimerkissä 7E) liuotettiin 25 ml:aan dimetyyli-formamidia. Tähän liuokseen lisättiin 970 g kaliumsyanidia. Reaktioseos kuumennettiin, sitä samalla sekoittaen, 3 tunniksi 65 °C:n lämpötilaan.

laan. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos jäähdytettiin ja se laimennettiin vedellä ja uutettiin kolmeen kertaan etikkahappo-
poetyyliesterillä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin
natriumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäinen
jäännös liuotettiin metanoliin ja tähän liuokseen lisättiin
dietyylietteriä kiteytymiseen saakka. Kiteet erotettiin imul-
la, pestiin metanolin ja dietyylietterin 8:2-seoksella ja
kuivattiin. Tällä tavalla saatiin 2,4 g 4-syanometyyli-3,4,-
5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka
sulamispiste oli 197-198 °C.

B) 1,8 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 250 ml:aan 0
°C:ssa ammoniakilla kyllästettyyn metanoliin. Tähän liuokseen
lisättiin spaattelinkärjellinen Raney-nikkeliä. Tämän jälkeen
reaktioseos laitettiin autoklaaviin, jossa sitä hydrattiin 5
tunnin ajan 50 °C:ssa ja 50 baarin vetypaineessa sekoittaen.
Jatkokäsittelyä varten katalyytti erotettiin suodattamalla ja
suodos haihdutettiin. Saatu jäännös puhdistettiin matalapai-
nekromatografisesti silikageelillä, käyttäen eluenttina meta-
nolin, dikloorimetaanin ja dietyyliamiinin 17:80:3 seosta.
Otsikon mukainen yhdiste saatiin öljynä.

Edellä saatu otsikon mukainen emäs liuotettiin metanoliin ja
saatettiin reagoimaan maleiinihapon kanssa analogisesti esi-
merkissä 3 kuvatulla menetelmällä. Tällöin saatiin 1,4 g 4-(2-
-aminoetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]-
indoli-vetymaleinaattia, jonka sulamispiste oli 209-210 °C.

Esimerkki 9

1-metyyli-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-
[5,4,3-cd]indoli

A) Liuokseen, joka sisälsi 7 g 3-formyyli-indoli-4-karboksyy-
lihapo-metyyliesteriä (valmistus kuvattu esimerkissä 1A) 250
ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisättiin annoksittain,
huoneen lämpötilassa, typpi-lmakehässä, 2,1 g 80-%:sta nat-
riumhydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan 50
°C:ssa. Sitten lisättiin 7 ml metyylijodidia tiputuspuhlon

avulla ja reaktioseosta sekoitettiin vielä 2 tunnin ajan 50 °C:ssa. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa kuiviin ja se liuotettiin 50 ml:sta vettä ja 50 ml:sta dikloorimetaania muodostettuun seokseen. Dikloorime-taanifaasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kerran 50 ml:lla dikloorimetaania. Orgaaniset faasit yhdistettiin, kui-vattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt kiteinen raakatuote kiteytettiin uudestaan dietyylieetteristä. Kiteiden kuivaamisen jälkeen saatiin 6,9 g 1-metyyli-3-formyyli-indoli-4-karboksylihappometyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 128-129 °C.

B) 6,9 g:aan edellä saatua tuotetta sekoitettiin huoneen läm-pötolassa 70 ml nitrometaania ja 1 ml 1,8-diatsabisyklo[5.-4.0]undek-7-eeni(1,5-5):ttä, ja reaktioseosta sekoitettiin 4 tunnin ajan 65 °C:n lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos jatkokäsiteltiin esimerkissä 1B) kuvatulla tavalla. Tällä tavalla saatiin 5,1 g 1-metyyli-3-(1,3-dinitropropan-2-yyli)-indoli-4-karboksylihappo-metyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 142-145 °C.

C) 5,1 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 60 ml:aan metano-lia, ja se saatettiin reagoimaan hydratsiini-hydraatin (10 ml) kanssa Raney-nikkelin (lusikankärjellinen) läsnäollessa esi-merkissä 1C) kuvatulla menetelmällä. Reaktion päättymisen jälkeen katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos haihdu-tettiin alennetussa paineessa. Vaahtomaisena jäännöksenä saatu raaka otsikon mukainen yhdiste liuotettiin metanoliin ja se muunnettiin hydrokloridikseen esimerkissä 1C) kuvatulla taval-la. Tällä tavalla saatiin 3,2 g 1-metyyli-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydro-kloridia, jonka sulamispiste oli 256-261 °C.

Esimerkki 10

1-bentsyyli-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepi-no[5,4,3-cd]indoli

A) 28 g 3-formyyli-indoli-4-karboksyylihapon metyyliesteriä (valmistus kuvattu esimerkissä 1A) liuotettiin 230 ml:aan nitrometaania. Tähän liuokseen lisättiin 4,2 g ammoniumasetattia ja reaktioseosta keitettiin 1 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, se laimennettiin 150 ml:lla etikkahappo-etyyliesterin ja metanolin 9:1-seosta ja kaadettiin sitten 150 ml:aan vettä. Orgaaninen faasi erotettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin hieman alennetussa paineessa. Haihdutetusta liuoksesta kiteytynyt tuote suodatettiin ja kuivattiin. Tällä tavalla saatiin 25 g 3-(2-nitroeteeni)-indoli-4-karboksyylihapon metyyliesteriä, jonka sulamispiste oli 187-190 °C.

B) 12 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 200 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin huoneen lämpötilassa annoksittain 3 g natriumhydridiä typpi-ilmakehässä. Sitten reaktioseos kuumennettiin 60 °C:n lämpötilaan ja siihen lisättiin pisaroittain tiputussuppilon avulla 6,3 ml bentsyylibromidia. Tämän jälkeen reaktioseos kuumennettiin 80 °C:n lämpötilaan, jossa sitä sekoitettiin 1 tunnin ajan. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos haihdutettiin kuiviin alennetussa lämpötilassa ja jäännös liuotettiin veden ja etikkahappo-etyyliesterin seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin ja haihdutettiin. Saatu jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia), käyttäen eluenttina etikkahappo-etyyliesteriä. Eluaatin haihduttamisen jälkeen saatu jäännös kiteytettiin dikloorimeetaanin ja dietyylieetterin 1:9-seoksesta. Kuivaamisen jälkeen saatiin 10,8 g kiteistä 1-bentsyyli-3-(2-nitroeteeni)-indoli-4-karboksyylihapon metyyliesteriä, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

C) 10,8 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 150 ml:aan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin huoneen lämpötilassa 33 ml nitrometaania ja sitten 2 ml diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-ee-
ni(1,5-5):ttä. Reaktioseosta sekoitettiin sitten 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos lai-

mennettiin 150 ml:lla vettä ja se uutettiin kolmeen kertaan kulloinkin 100 ml:lla dikloorimetaania. Orgaaniset faasit haihdutettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännöksenä saatu öljymäinen raakatuote puhdistettiin pikakromatografisesti silikageelillä, käyttäen eluentina etikkahapon etyyliesteriä. Eluaatin haihduttamisen jälkeen jäljelle jäänyt jäännös kiteytettiin isopropanolin ja etikkahapon etyyliesterin 2:8-seoksesta. Kuivaamisen jälkeen saatiin 10,3 g kiteistä 1-bentsyyli-3-(1,3-dinitropropan-2-yyli)-indoli-4-karboksyylihappo-metyyliesteriä, jota käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

D) 10,3 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 250 ml:aan metanolia ja se saatettiin reagoimaan hydratsiini-hydraatin (34 ml) kanssa metanolilla pestyn Raney-nikkelin (3 g) läsnäollessa, esimerkissä 1C) kuvatulla menetelmällä. Reaktioseos jatkokäsiteltiin esimerkissä 1C) kuvatulla tavalla. Otsikon mukainen yhdiste saatiin öljynä.

Edellä saatu otsikon mukainen öljymäinen emäs muunnettiin hydrokloridikseen esimerkissä 1C) kuvatulla menetelmällä. Tällä tavalla saatiin 7,4 g 1-bentsyyli-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste on 167-169 °C.

Esimerkki 11

3-aminometyyli-5-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

A) 50 ml:aan trifluorietikkahappoanhydridiä lisättiin samalla sekoittaen ja jäissä jäähdyttäen annoksittain 30 minuutin aikana 16 g 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydraattia (valmistus kuvattu esimerkissä 1C). Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia 20 °C:n lämpötilassa typpi-ilmakehässä. Sitten reaktioseos haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun vakuumi). Jäännös liuotettiin 200 ml:aan etikkahapon etyyliesteriä. Tähän liuokseen lisättiin natriumvetykarbonaatin kylläistä vesiliuosta

siten, että pH-arvoksi saatiin 8,5. Tällä natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella käsittelemällä saatiin neutraloiduksi muodostuneen trifluorietikkahapon jäännökset sekä ylimääräinen trifluorietikkahappoanhydridi, jolloin samalla rengasrungon 5-asemassa sijaitsevaan typpi-atomiin mahdollisesti liittyneet trifluoriasetyylijäännökset saatiin jälleen irtoamaan. Tämän jälkeen orgaaninen faasi erotettiin, vesifaasi uutettiin vielä kahteen kertaan kulloinkin 50 ml:lla etikkahappoetyyliesteriä ja orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatu jäännös kiteytettiin etikkahapon etyyliesteristä dietyylietteriä lisäämällä. Kuivaamisen jälkeen saatiin 18 g 3-trifluoriasetamidometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 228-232 °C.

B) 6 g edellä saatua tuotetta liuotettiin huoneen lämpötilassa 40 ml:aan muurahaishappoa (98-100 %). Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain alueella 55-65 °C olevassa lämpötilassa 8 tunnin aikana 95 ml asetanhydridiä. Reaktioseosta sekoitettiin edelleen 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten liuos haihdutettiin alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun vakuumi) ja jäännös liuotettiin etikkahapon etyyliesteriin ja se jatkokäsiteltiin esimerkissä 11A) kuvatulla tavalla. Tällä tavalla saatiin 5,3 g kiteistä 3-trifluoriasetamidometyyli-5-formyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 198-205 °C.

C) 4 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 80 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania, ja liuos jäähdytettiin typpi-ilmakehässä -78 °C:n lämpötilaan. Tässä lämpötilassa lisättiin hitaasti pisaroittain 11,8 ml di-isobutyylialumiinihydridin 1-molaarista tolueeniliuosta. Sitten jäähdytys poistettiin. Kahden tunnin kuluttua tähän liuokseen lisättiin 80 ml etikkahapon etyyliesteriä ja 60 ml sitruunahapon 10 %:sta vesiliuosta. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kahdesti kulloinkin 80 ml:lla etikkahapon etyyliesteriä. Orgaaniset faasit haihdutettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa (vesisuih-

kupumpun vakuumi). Saatu jäännös kiteytettiin etikkahapon etyyliesteristä ja dietyylietteristä muodostetusta seoksesta. Kuivaamisen jälkeen saatiin 3,4 g 3-trifluoriasetamidometyyli-5-hydroksimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 150-151,5 °C.

D) Suspensioon, joka sisälsi 1,08 g natriumboorihydridiä 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin pisaroittain, jäissä jäähdyttäen 25,2 ml trifluorietikkahappoa samalla voimakkaasti sekoittaen. Tähän seokseen lisättiin 30 minuutin aikana pisaroittain liuos, joka sisälsi 1,8 g edellä saatua tuotetta 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, samalla jäissä jäähdyttäen. Tämän jälkeen jäähdytys poistettiin ja reaktioseos kuumennettiin 1 tunnin ajaksi 60 °C:n lämpötilaan. Sitten reaktioseos haihdutettiin vesisuihkuvakuuissa 10 ml:ksi, ja se jatkokäsiteltiin esimerkissä 11A) kuvatulla tavalla. Saatu öljymäinen tuote puhdistettiin kromatografisesti kohtalaisesti korotetussa paineessa (matalapainekromatografia, paine 3-6 baaria) silikaageelillä, käyttäen eluenttina etikkahapon etyyliesteriä. Puhdistettu tuote kiteytettiin uudestaan etikkahapon etyyliesteristä ja dietyylietteristä muodostetussa seoksesta. Tällä tavalla saatiin 1,2 g 3-trifluoriasetamidometyyli-5-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 174-177 °C.

E) 1,2 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 40 ml:aan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin 40 ml kaliumkarbonaatin 5 %:sta vesiliuosta. Reaktioseosta sekoitettiin 8 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseoksen jatkokäsittelyä varten se puhdistettiin tämän jälkeen kromatografisesti kohtalaisesti korotetussa paineessa (matalapainekromatografia 3-6 baarin paineessa) silikageelillä käyttäen eluenttina metanolin ja ammoniakin 25 %:sen vesiliuoksen 97:3-seosta. Puhdistettu tuote kiteytettiin metanolin ja dietyylietterin seoksesta. Tällä tavalla saatiin 0,82 g 3-aminometyyli-5-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 85-87 °C.

F) 3-aminometyyli-5-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia voidaan saada myös siten, että 1-bentsyyli-3-bentsyyliaminometyyli-5-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli (valmistus kuvattu esimerkissä 18) debentsyloidaan hydrogenolyyttisesti, analogisesti esimerkissä 4 kuvatulla menetelmällä, käyttäen kuitenkin 10 baarin vetypainetta.

Esimerkki 12

3-aminometyyli-5-metoksimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

Liuokseen, joka sisälsi 1,5 g 3-trifluoriasetamidometyyli-5-hydroksimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia (valmistus kuvattu esimerkissä 11C) 25 ml:ssa metanolia, lisättiin 0,1 g p-tolueenisulfonihappoa ja liuosta kuumennettiin 2 tunnin ajan palautusjääähdyttäen. Sitten reaktioseos haihdutettiin ja jäännökseen lisättiin kaliumkarbonaatin kylläistä vesiliuosta niin paljon, että pH-arvoksi saatiin 11, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia. Kaliumkarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella käsittelemällä suojaava trifluoriasetyyliryhmä saatiin irrotetuksi ja p-tolueenisulfonihappo neutraloiduksi. Tämän jälkeen jatkokäsittelyä varten reaktioseos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin metanoliin ja liukenemattomat aineet erotettiin suodattamalla ja suodatusjäännös pestiin vielä kahdesti kulloinkin 30 ml:lla metanolia. Yhdistetyt metanolifaasit haihdutettiin kuiviin ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti kohtalaisesti korotetussa paineessa (matalapaine-kromatografia 3-6 baarin paineessa) silikageelillä, käyttäen eluenttina metanolin ja ammoniakkin 25 %:sen vesiliuoksen 97:3-seosta. Eluaatin haihduttamisen jälkeen saatu otsikon mukainen yhdiste kiteytettiin etanolin ja eetterin 9:1-seoksesta. Tällä tavalla saatiin 0,5 g 3-aminometyyli-5-metoksimetyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 160-163 °C.

Esimerkki 13

3-aminometyyli-1-(3-fenyylipropyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

2 g 3-trifluoriasetamidometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia (valmistus kuvattu esimerkissä 11A) liuotettiin 40 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin 0,8 g natriumhydridiä ja reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan typpi-ilmakehässä. Sitten lisättiin pisaroittain 3,9 ml 3-fenyylipropylibromidia ja reaktioseosta sekoitettiin 6 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Sitten reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun vakuumi) ja öljymäinen jäännös liuotettiin seokseen, joka koostui 40 ml:sta etihhahapon etyyliesteriä ja 40 ml:sta sitruunahapon 5 %:sta vesiliuosta. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kahdesti kulloinkin 30 ml:lla etikkahapon etyyliesteriä. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatu öljymäinen raaka 3-trifluoriasetamidometyyli-1-(3-fenyylipropyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli puhdistettiin kromatografisesti kohtuullisesti korotetussa paineessa (matalapainekromatografia) silikageelillä, käyttäen eluenttina sykloheksaanin ja etikkahapon etyyliesterin 1:1-seosta. Puhdistettua tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin. Suojaavan trifluoriasetyyliryhmän irrottamiseksi saatu tuote liuotettiin 40 ml:aan metanolia ja tähän liuokseen lisättiin 40 ml kaliumkarbonaatin kylläistä vesiliuosta ja sitä sekoitettiin 8 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos jatkokäsiteltiin esimerkissä 11E kuvatulla menetelmällä. Saatu otsikon mukainen öljymäinen emäs liuotettiin isopropanoliin ja tähän liuokseen lisättiin suolahapon eetteriliuosta. Tällä tavalla saatiin 1,0 g 3-aminometyyli-1-(3-fenyylipropyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 118 °C.

Esimerkki 14

3-(piperidin-1-yyli-metyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

4 g 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydraattia (valmistus kuvattu esimerkissä 1C) liuotettiin 40 ml:aan dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin 2,6 ml trietyyliamiinia ja tämän jälkeen huoneen lämpötilassa sekoittaen 2,4 ml 1,5-dibromipentaania. Reaktioseos kuumennettiin 3,5 tunniksi 50 °C:n lämpötilaan. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun vakuumi) ja jäännös liuotettiin dikloorimetaanin ja metanolin 9:1-seokseen. Sitten siihen lisättiin natriumkarbonaatin kylläistä vesiliuosta siten, että pH-arvoksi saatiin 11. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi pestiin vielä kahdesti kulloinkin 50 ml:lla dikloorimetaanin ja metanolin seosta. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etanoliin ja tähän liuokseen lisättiin dietyyli-eetteriä niin paljon, että saatiin heikko samentuma. Syntyneet kiteet erotettiin suodattamalla ja kuivattiin. Tällä tavalla saatiin 3,5 g kiteistä 3-(piperidin-1-ylimetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 119-122 °C.

Esimerkki 15

3-(dimetyyliaminometyylideeniaminometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

2 g 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydraattia (valmistus kuvattu esimerkissä 1C) liuotettiin huoneen lämpötilassa 20 ml:aan dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin, samalla sekoittaen, 2,6 ml dimetyyliformamidi-dimetyyliasetaalaa. Reaktioseosta sekoitettiin 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutettiin alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun vakuumi) ja öljymäinen jäännös liuotettiin 50 ml:aan etikkahapon etyyliesteriä. Liuokseen lisättiin dietyyli-eetteriä niin paljon, että liuos sameni hieman. Tällä tavalla kiteytyi 2,2 g raakaa otsikon mukaista emästä.

2,2 g edellä saatua raakaa otsikon mukaista emästä liuotettiin metanoliin ja tämän liuoksen pH asetettiin noin arvoon 1 lisäämällä suolahapon eetteriliuosta. Sitten liuos haihdutettiin ja jäljelle jäänyt otsikon mukaisen yhdisteen hydrokloridi kiteytettiin butyyliasetaatista isopropanolia lisäten. Kiteiden kuivaamisen jälkeen saatiin 1,3 g 3-(dimetyyliaminometyyli-deeniaminometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 178-179 °C.

Esimerkki 16

3-(dimetyyliaminometyylideeniaminometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

1 g 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-[5,4,3-cd]indoli-hydraattia (valmistus kuvattu esimerkissä 1C) liuotettiin huoneen lämpötilassa 10 ml:aan dimetyyliformamidia. Tähän liuokseen lisättiin 1 g N-kloorimetyyleeni-N,N-dimetyyli-iminiumkloridia. Sitten reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseoksen jatkokäsittelyä varten se haihdutettiin alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun vakuumi) ja jäännös liuotettiin seokseen, joka oli muodostettu yhtä suurista osuuksista vettä ja etikkahapon etyyliesteriä. Vesifaasin pH asetettiin arvoon 8,5 lisäämällä siihen natriumvetykarbonaatin kylläistä liuosta, sitten orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kolmeen kertaan kulloinkin 50 ml:lla etikkahapon etyyliesteriä. Yhdistetyt orgaaniset uutteen haihdutettiin 25 ml:ksi. Täten saatu otsikon mukaisen yhdisteen liuos jatkokäsiteltiin esimerkissä 15 kuvatulla tavalla. Tällä tavalla saatiin 0,5 g 3-(dimetyyliaminometyylideeniaminometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 178-179 °C.

Esimerkki 17

4-(4-fenyyli-piperatsin-1-yyli-metyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

2,2 g 4-(p-tolueenisulfonyylioksimetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia (valmistus kuvattu esimerkissä 7E) sekoitettiin 9 ml:aan 1-fenyyli-piperatsiinia ja tätä seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan 80 °C:n lämpötilassa. Seos jäädytettiin sitten, jolloin otsikon mukainen raaka yhdiste kiteytyi. Se erotettiin suodattamalla ja pestiin seoksella, joka oli tehty yhtä suurista osuuksista metanolia ja vettä. Kuivaamisen jälkeen saatiin 1,7 g 4-(4-fenyyli-piperatsin-1-yyli-metyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jonka sulamispiste oli 184-185 °C.

Esimerkki 18

1-bentsyyli-3-bentsyyliaminometyyli-5-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

A) 4 g öljymäistä 1-bentsyyli-3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia (valmistus kuvattu esimerkissä 10) saatettiin reagoimaan esimerkissä 2 kuvatulla menetelmällä bentsaldehydin kanssa ja saatu Schiff:in emäs pelkistettiin esimerkissä 2 kuvatulla menetelmällä. Reaktioseos jatkokäsiteltiin esimerkissä 2 kuvatulla tavalla. Tällä tavalla saatiin 4,3 g 1-bentsyyli-3-bentsyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia.

B) 4,3 g edellä saatua tuotetta saatettiin reagoimaan esimerkissä 11A kuvatulla menetelmällä trifluorietikkahapponanhydridin kanssa ja reaktioseos jatkokäsiteltiin esimerkissä 11A kuvatulla tavalla. Tällä tavalla saatiin 4,1 g 1-bentsyyli-3-[N-(bentsyyli)-trifluoriasetamidometyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia vaahtomaisena tuotteena.

C) 4,1 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 100 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania. Tähän liuokseen lisättiin pisaroittain -20 °C:n lämpötilassa, typpi-ilmakehässä, liuos, joka sisälsi 1,15 g kalium-tert.-butylaattia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tätä reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan -20 °C:ssa ja sitten siihen lisättiin pisaroittain tässä lämpöti-

lassa liuos, joka sisälsi 0,85 ml dimetyylisulfaattia 5 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 1 tunnin ajan -20°C :ssa typpi-ilmakehässä. Sitten jäädytys poistettiin. Huoneen lämpötilan saavuttamisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin noin 20 ml:ksi alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun vakuumi), ja sitten se laimennettiin 100 ml:lla vettä ja 50 ml:lla dikloorimetaania. Tähän kaksi faasia käsittävään liuokseen lisättiin sitten kaliumkarbonaatin kylläistä vesiliuosta niin paljon, että pH-arvoksi saatiin noin 11. Tämän jälkeen seosta sekoitettiin voimakkaasti 4 tunnin ajan siten, että nämä kaksi faasia saatiin sekoittumaan hyvin toisiinsa, jolloin myös suojaava trifluoriasetyyliryhmä irtosi hydrolyytisesti. Sitten orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin vielä kahdesti kulloinkin 50 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt raakatuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia), käyttäen eluenttina etikkahapon etyyliesterin ja sykloheksaanin 7:3-seosta. Tällä tavalla saatiin 2,1 g 1-bentsyyli-3-bentsyyliaminometyyli-5-metyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia vaahtomaisena tuotteena.

Esimerkki 19

3-[N-(4-hydroksibentsyyli)-aminometyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

Seokseen, joka sisälsi 1,5 g 3-[N-(4-metoksibentsyyli)-aminometyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia (valmistus kuvattu esimerkissä 21) ja 2,5 g 1,4-diatsabisyklo[2,2,2]oktaania (= DABCO), lisättiin 2 ml trimetyylisilyylijodidia. Reaktioseos kuumennettiin typpi-ilmakehässä 24 tunniksi 150°C :n lämpötilaan. Huoneen lämpötilaan jäähtymisen jälkeen reaktioseos laimennettiin 25 ml:lla metanolia ja se tehtiin happamaksi suolahapon 20 %:lla vesiliuoksella. Sitten tätä seosta sekoitettiin voimakkaasti 2 tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseoksen jatkokäsittelyä varten se laimennettiin 30 ml:lla vettä, vesifaasi erotettiin ja orgaaninen

faasi pestiin vielä kahdesti kulloinkin 20 ml:lla vettä. Yhdistetyt vesifaasit neutraloitiin laimealla natriumhydroksidilla ja haihdutettiin sitten alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun vakuumi). Öljymäisenä jäännöksenä saatu raakatuote puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä hieman korotetussa paineessa (pikakromatografia) käyttäen eluenttina metanolin ja ammoniakkin 25 %:sen vesiliuoksen 98:2-seosta. Tällä tavalla saatiin 0,6 g 3-[N-(4-hydroksibentsyyliaminometyyli)]-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia öljynä.

0,6 g edellä saatua otsikon mukaista emästä liuotettiin 20 ml:aan metanolia ja tähän liuokseen lisättiin 0,27 g viinihappoa. Tämän seoksen haihduttamisen jälkeen saatiin 0,87 g amorfista 3-[N-(4-hydroksibentsyyli)-aminometyyli]-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-vetytartraattia.

Esimerkki 20

4-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli

A) 2,5 g 4-(p-tolueenisulfonyylioksimetyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia liuotettiin 40 ml:aan metanolia. Tähän liuokseen lisättiin 1,4 g kaliumftaali-imidiä. Reaktioseosta sekoitettiin 6 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Tämän jälkeen reaktioseoksen jatkokäsittelyä varten se haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa (vesisuihkupumpun vakuumi). Jäljelle jäänyt kiinteä jäännös liuotettiin dikloorimetaanin ja veden 1:1-seokseen. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi pestiin vielä kolmeen kertaan kulloinkin 50 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Tällä tavalla saatiin 1,9 g 4-(N-ftaali-imidometyyli)-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia, jota käytettiin välittömästi seuraavassa reaktiovaiheessa.

B) 1,9 g edellä saatua tuotetta liuotettiin 50 ml:aan etanolia. Tähän liuokseen lisättiin 1 ml hydratsiini-hydraattia.

Reaktioseosta kuumennettiin 4 tunnin ajan palautusjäähdyttären. Jatkokäsittelyä varten reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja muodostunut ftaalihydratsidi erotettiin suodattamalla ja se pestiin kahdesti kulloinkin 20 ml:lla etanolia. Suodos ja pesuliuos yhdistettiin ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt raaka otsikon mukainen yhdiste puhdistettiin kromatografisesti kohtalaisesti korotetussa paineessa (matalapaine-kromatografia, LPLC, 3-6 baarin paineessa) silikageelillä, käyttäen eluenttina metanolin ja ammoniakkin vesiliuoksen 98:2-seosta. Täten saatu otsikon mukainen emäs muunnettiin hydrokloridikseen esimerkissä 7G kuvatulla menetelmällä. Tällä tavalla saatiin 0,7 g 4-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atse-pino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridia, jonka sulamispiste oli 256-260 °C.

Edellä olevissa esimerkeissä kuvatuilla menetelmillä voidaan myös valmistaa seuraavassa taulukossa 1 luetellut, kaavan I mukaiset yhdisteet.

(Taulukossa 1 on käytetty seuraavia lyhenteitä:

* Pos = sivuketjun asema rengasrungossa; HCl = hydrokloridi;
B = emäs, HBr = hydrobromidi, Hta = vetytartraatti; bi = si-
dos; Ph = fenyyli; Cycloprop = syklopropyyli; Cyclohex = syklo-
heksyyli, Z = hajoaa.)

Taulukko 1

Esim.	R ¹	R ²	R ³	Pos*	n	D	R ⁴	R ⁵	Suola- muoto	S.p. °C
21	H	H	H	3	1	bi	4-CH ₃ O-Ph-CH ₂ -	H	HCl	213-234
22	H	H	H	3	1	bi	3,4-di-CH ₃ O-Ph-CH ₂ -	H	HCl	164-166
23	H	H	H	3	1	bi	4-Cl-Ph-CH ₂ -	H	HCl	200-203
24	H	H	H	3	1	bi	4-CH ₃ -Ph-CH ₂ -	H	HCl	171-173
25	H	H	H	4	1	bi	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -		B	195-196
26	H	H	H	4	1	bi	CH ₃ -	CH ₃ -	B	253-256
27	H	H	H	4	1	bi	3,4-di-CH ₃ O-Ph-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	B	163-165
28	H	H	H	4	1	bi	Cyclohex-	H	B	200-203
29	H	H	H	4	1	bi	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -		HCl	250-263
30	H	H	H	4	1	bi	-(CH ₂) ₅ -		HCl	298-300
31	H	H	H	4	1	bi	(CH ₃) ₃ C-	H	B	230
32	H	H	H	3	1	bi	3,4-di-CH ₃ O-Ph-(CH ₂) ₂ -	H	B	178-180
33	H	H	H	3	1	bi	3,4-di-CH ₃ O-Ph-(CH ₂) ₂ -	C ₂ H ₅ -	B	179-181
34	(CH ₃) ₂ -CH-	H	H	3	1	bi	H	H	HCl	172-175

Esim.	R ¹	R ²	R ³	Pos*	n	D	R ⁴	R ⁵	Suola- muoto	S.p. °C
35	H	H	H	3	1	bi	3,4-di-CH ₃ O-Ph-(CH ₂) ₂ -	3,4-di-CH ₃ O-Ph-(CH ₂) ₂ -	B	159-160
36	3,4-di-CH ₃ O-Ph-(CH ₂) ₂ -	H	H	3	1	bi	H	H	HCl	143-144
37	H	H	H	3	1	bi	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₄ -	HBr	281-284
38	H	H	H	3	1	bi	n-C ₃ H ₇ -	H	B	82-84
39	H	H	H	3	1	bi	CH ₃ -	CH ₃ -	HCl	253-257
40	H	H	H	3	1	bi	n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	B	113-115
41	H	H	H	3	1	bi	n-C ₄ H ₉ -	H	HCl	153-156
42	H	H	H	3	1	bi	3,4-di-CH ₃ O-Ph-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -	B	162-163
43	H	H	H	3	1	bi	Ph-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	Hta	125-127
44	H	H	H	3	1	bi	n-C ₅ H ₁₁ -	n-C ₅ H ₁₁ -	Hta	144-147
45	H	H	H	4	1	bi	Cycloprop-	H	B	205-207
46	H	H	H	3	1	bi	n-C ₄ H ₉ -	n-C ₄ H ₉ -	Hta	130-133
47	H	H	H	3	1	bi	Cycloprop-CH ₂ -	H	B	97-100
48	H	H	7-Cl	3	1	bi	H	H	HCl	230 (Z)
49	H	H	7-Cl	3	1	bi	CH ₃	H	HCl	170 (Z)
50	H	CH ₃	H	3	1	bi	CH ₃	H	HCl	150 (Z)

Esimerkki I

3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indolia sisältävät tabletit

Esimerkissä valmistettiin tabletteja, joilla oli seuraava koostumus tablettia kohden:

3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]indoli-hydrokloridi	20 mg
maissitärkkelys	60 mg
maitosokeri	135 mg
gelatiini (10-%:nen liuos)	6 mg.

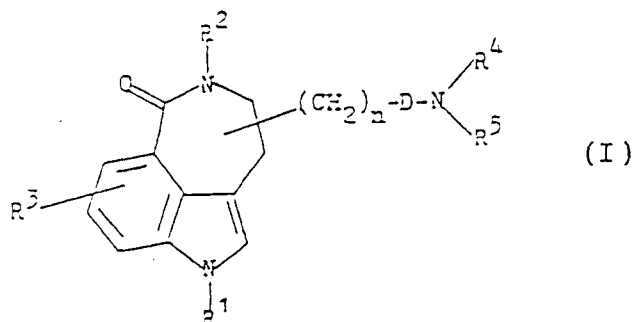
Vaikuttavasta aineesta, maissitärkkelyksestä ja maitosokerista muodostettiin tahnaa 10-prosenttisen gelatiiniliuoksen kanssa. Tahna hienonnettiin, syntyneet rakeet levitettiin sopivalle pellille ja kuivattiin 45 °C:n lämpötilassa. Kuivat rakeet johdettiin hienonnuslaitteen läpi ja niihin sekoitettiin sekoittimessa seuraavat apuaineet:

talkki	5 mg
magnesiumstearaatti	5 mg
maissitärkkelys	9 mg

ja ne puristettiin sitten 240 mg:n tableteiksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yleisen kaavan I mukaisten terapeuttisesti vaikuttavien atsepinoindoliyhdisteiden



missä

R¹ tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyli- tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyyliarenkaastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkoksilla,

R² tarkoittaa vetyä tai typpiä suhteen α-asemastaan mahdollisesti alemmalla alkoksilla substituoitunutta alempaa alkyyliä,

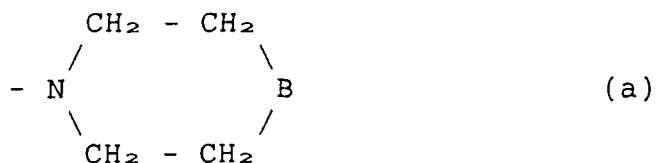
R³ tarkoittaa vetyä tai halogeenia,

n on 1 tai, mikäli $-(CH_2)_n$ -ketju sijaitsee rengasrunon 4-asemassa, myös 2,

R⁴ tarkoittaa vetyä, 1-5 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, 4-9 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyyliarenkaastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla, ja

R⁵ tarkoittaa vetyä, 1-5 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, 4-9 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyyliarenkaastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla, tai

R⁴ ja R⁵ muodostavat yhdessä sen typpiä, johon ne ovat sitoutuneet, kanssa heterosyklisen ryhmän, jolla on yleinen kaava a



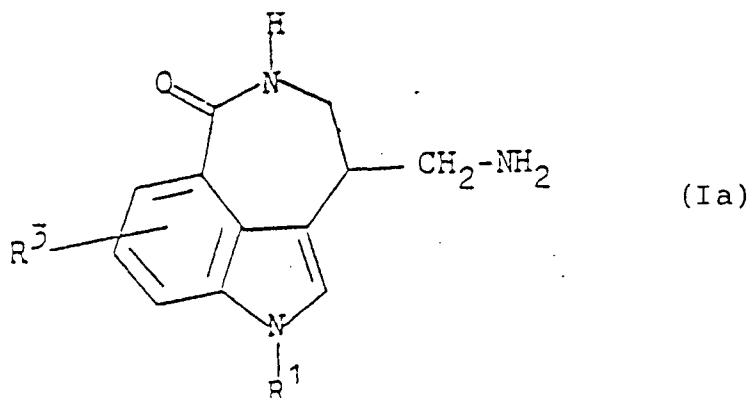
missä

B tarkoittaa sidosta, metyleeniryhmää, happea tai iminoryhmää $-\text{NR}^6-$, missä R^6 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä tai fenyyliä, ja

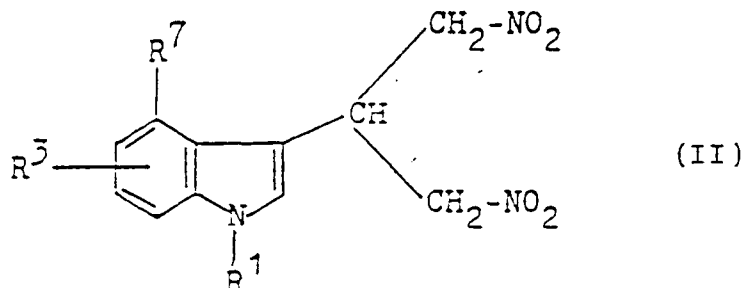
D tarkoittaa sidosta tai, mikäli R^4 ja R^5 eivät tarkoita vetyä, myös $-\text{N}=\text{CH}-$ ryhmää,

sekä niiden fysiologisesti siedettyjen happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yleisen kaavan Ia



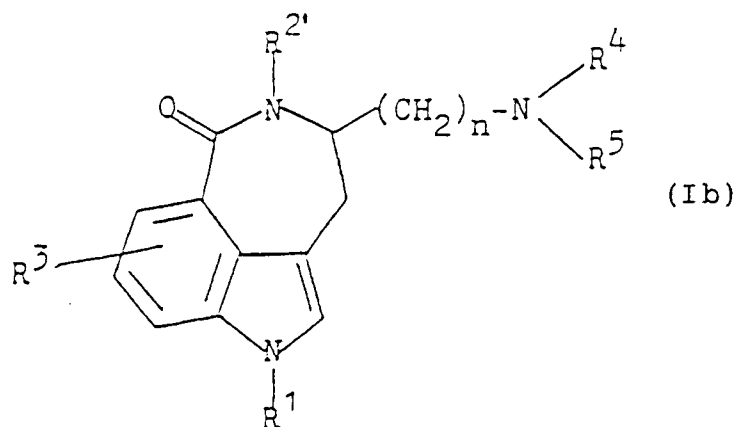
missä R^1 ja R^3 ovat edellä esitetyn määritelmän mukaisia, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan II



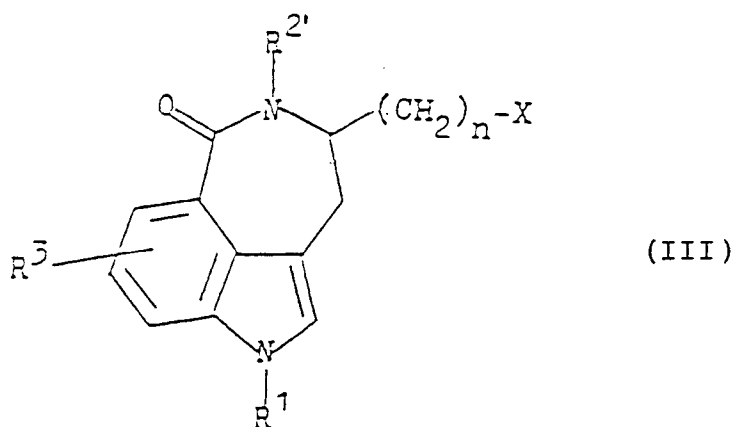
missä R^1 ja R^3 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^7 tarkoittaa alempaa alkoksikarbonyyliryhmää tai CN-ryhmää, mukaiset yhdisteet syklisoidaan pelkistävässä olosuhteis-

sa, tai

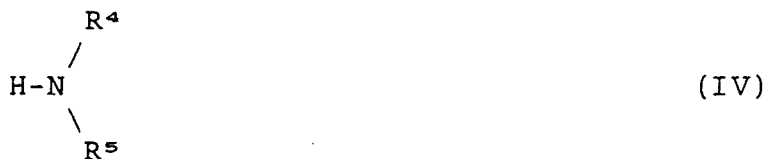
b) yleisen kaavan Ib



missä R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja $R^{2'}$ on vety tai alempi alkyyli, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan III

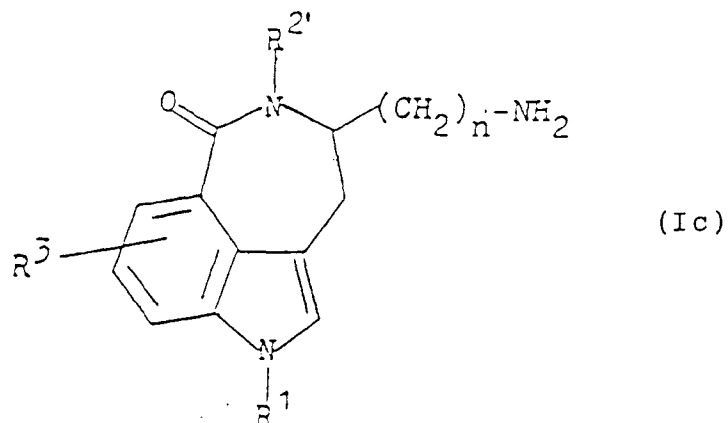


missä R^1 , $R^{2'}$, R^3 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja X tarkoittaa nukleofiilisesti poistettavaa irttoavaa ryhmää, mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan yleisen kaavan IV

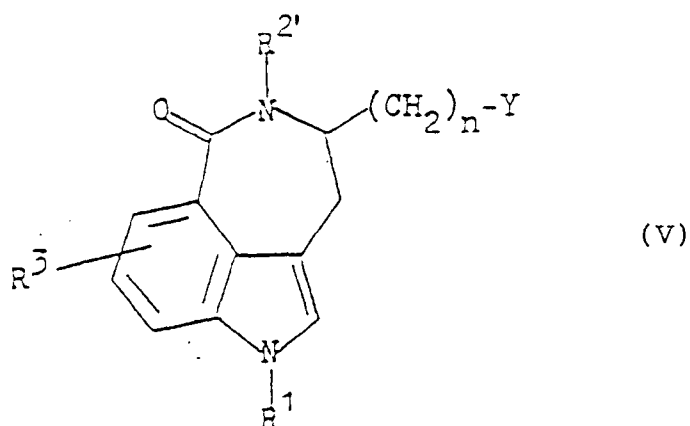


missä R^4 ja R^5 ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisten yhdisteiden kanssa, tai

c) yleisen kaavan Ic

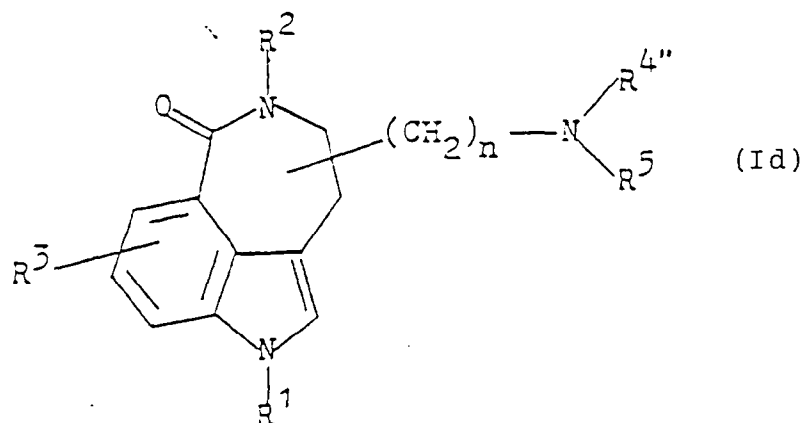


missä R^1 , $R^{2'}$, R^3 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan V

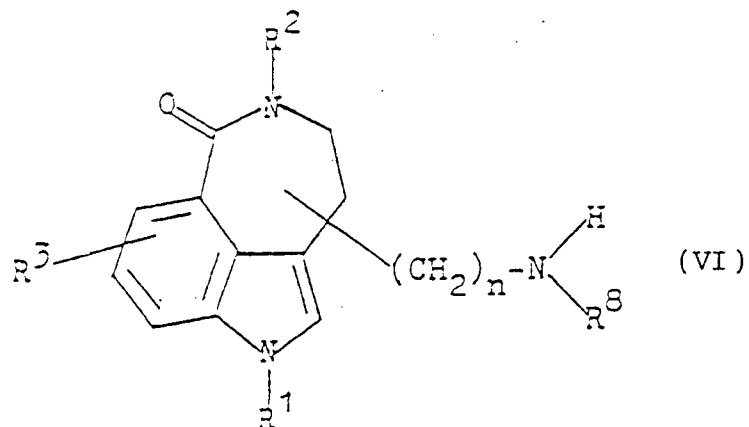


missä R^1 , $R^{2'}$, R^3 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja Y tarkoittaa atsidi- tai ftaali-imidiryhmää tai, mikäli n on 1, myöskin syaaniryhmää, mukaisissa yhdisteissä läsnäoleva ryhmä Y muunnetaan aminoryhmäksi, tai

d) yleisen kaavan Id

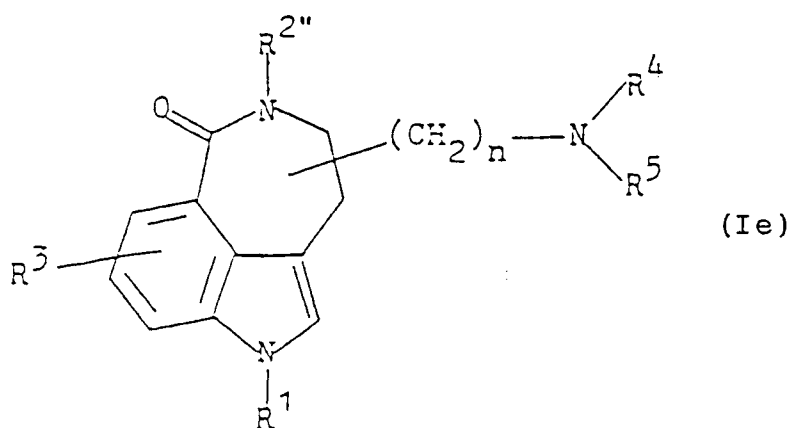


missä R^1 , R^2 , R^3 , R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja symbolilla R^4 on sama merkitys kuin symbolilla R^4 vetyä lukuunottamatta, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan VI



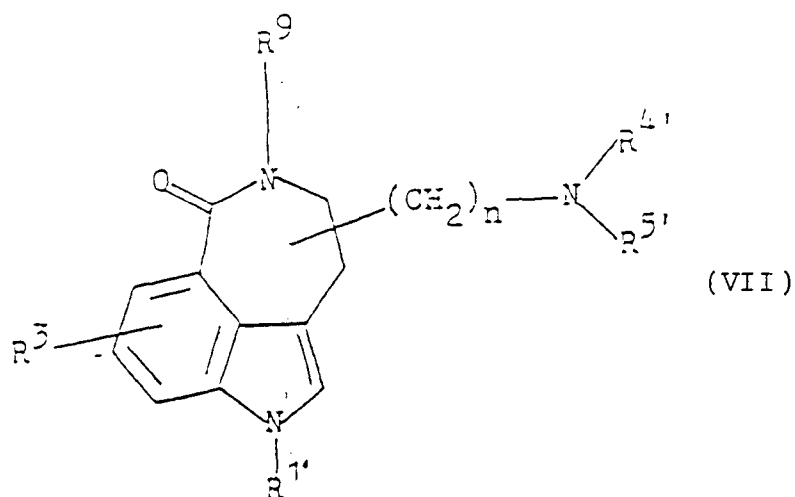
missä R^1 , R^2 , R^3 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^8 tarkoittaa vetyä, 1-5 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, 4-9 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä, fenyylirenkaastaan alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla mahdollisesti mono- tai disubstituoitunutta fenyyli(alempi alkyyli)ryhmää tai aminoa suojaavaa ryhmää, mukaiset yhdisteet alkyloidaan ja mahdollinen aminoa suojaava ryhmä R^8 irrotetaan uudestaan, tai

e) yleisen kaava Ie



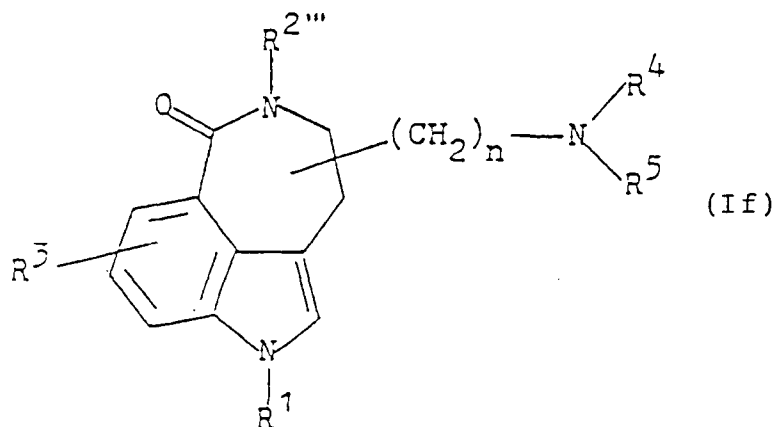
missä R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^2 tarkoittaa typpiä suhteen α -asemasta

alemmalla alkoksilla mahdollisesti substituoitunutta alempaa alkyyliryhmää, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan VII



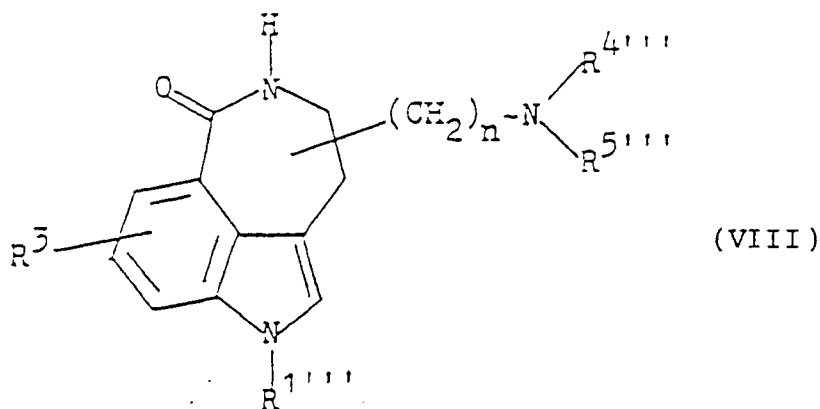
missä R^3 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, symbolilla $R^{1'}$ on sama merkitys kuin symbolilla R^1 tai se tarkoittaa aminoa suojaavaa ryhmää, symboleilla $R^{4'}$ ja $R^{5'}$ on sama merkitys kuin symboleilla R^4 ja R^5 kuitenkin siten, että $NR^{4'}R^{5'}$ -ryhmä, missä R^4 ja/tai R^5 tarkoittaa vetyä, on suojattu vähintään yhdellä helposti irtoavalla aminoa suojaavalla ryhmällä siten, ettei se reagoi asylointi- tai alkylointiaineiden kanssa, ja R^9 tarkoittaa alempaa 1-hydroksialkyyliryhmää, mukaisissa yhdisteissä 1-hydroksialkyyliryhmä muunnetaan jäänökseksi $R^{2''}$ ja mahdolliset aminoa suojaavat ryhmät poistetaan, tai

f) yleisen kaavan If



missä R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien

mukaisia ja $R^{2''}$ tarkoittaa alempaa alkyyliä, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan VIII

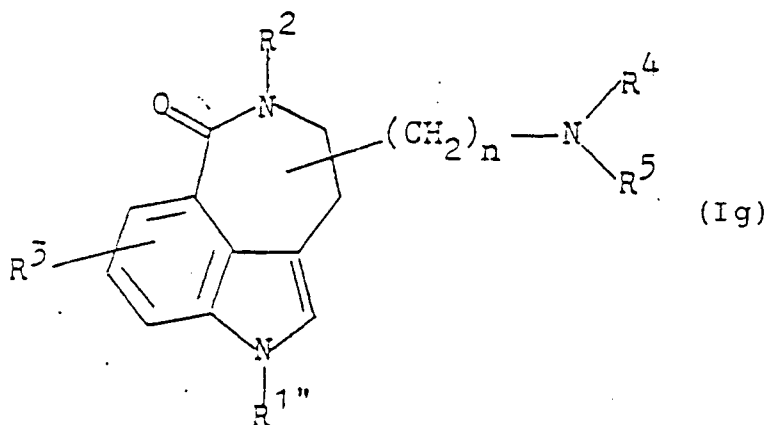


missä R^3 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja symboleilla $R^{1''}$, $R^{4''}$ ja $R^{5''}$ on sama merkitys kuin symboleilla R^1 , R^4 ja R^5 vetyä lukuunottamatta tai ne tarkoittavat aminoa suojaavaa ryhmää, mukaiset yhdisteet saatetaan reagoidaan yleisen kaavan XII



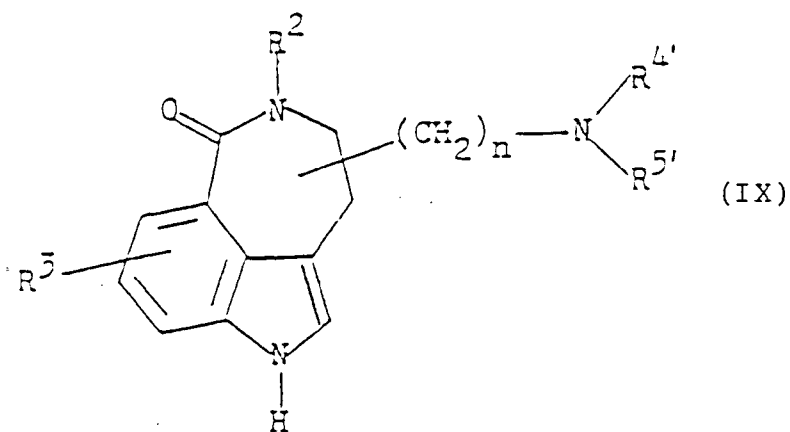
missä $R^{2''}$ ja X ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisten yhdisteiden kanssa, minkä jälkeen mahdolliset aminoa suojaavat ryhmät taas poistetaan, tai

g) yleisen kaavan Ig



missä R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien

mukaisia ja symbolilla $R^{1''}$ on sama merkitys kuin symbolilla R^1 vetyä lukuunottamatta, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan IX

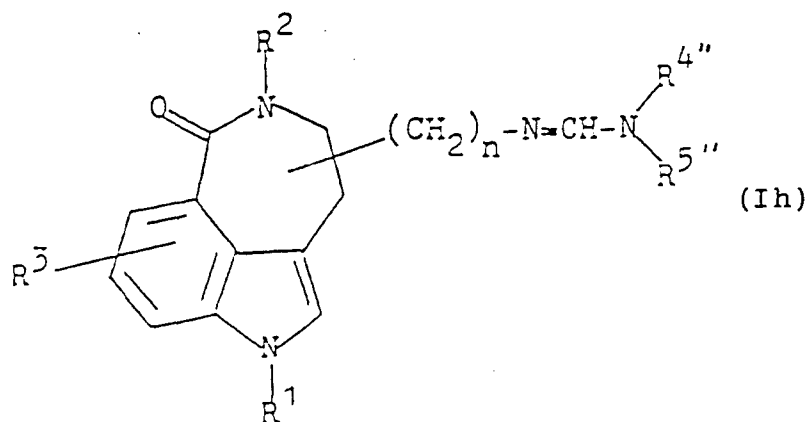


missä R^2 , R^3 , $R^{4'}$, $R^{5'}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan yleisen kaavan X

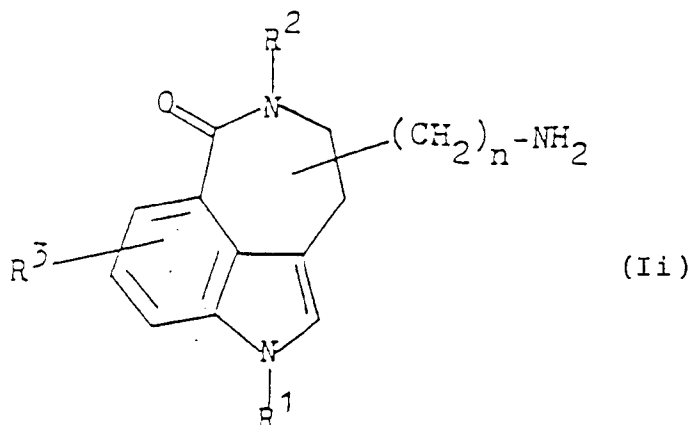


missä $R^{1''}$ ja X ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaisten yhdisteiden kanssa, minkä jälkeen mahdolliset amina suojaavat ryhmät taas poistetaan, tai

h) yleisen kaavan Ih



missä R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4''}$ ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja symbolilla $R^{5''}$ on sama merkitys kuin symbolilla R^5 vetyä lukuunottamatta, mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi yleisen kaavan Ii



missä R^1 , R^2 , R^3 ja n ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XIa



missä $R^{4''}$ ja $R^{5''}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia, Hal tarkoittaa klooria tai bromia ja A^- tarkoittaa happoanioneja, mukaisten yhdisteiden kanssa, tai

i) yleisen kaavan Ih mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi ylesien kaavan Ii mukaiset yhdisteet saatetaan reagoimaan yleisen kaavan XIb



missä $R^{4''}$ ja $R^{5''}$ ovat edellä esitettyjen määritelmien mukaisia ja R^{13} tarkoittaa alempaa alkyyliä, mukaisten yhdisteiden kanssa, ja

j) toivottaessa saaduissa kaavan I, missä vain R^4 ja/tai R^5 sisältää metoksifenyyli-ryhmän, mukaisissa yhdisteissä metoksi-ryhmä pilkotaan hydroksiryhmäksi, ja/tai

k) toivottaessa saaduissa kaavan I, missä R^1 , R^4 , R^5 ja/tai R^6 tarkoittavat mahdollisesti substituoitunutta bentsyyliiryhmää, mukaisissa yhdisteissä tämä bentsyyliiryhmä irrotetaan hydrogenolyttisesti, ja

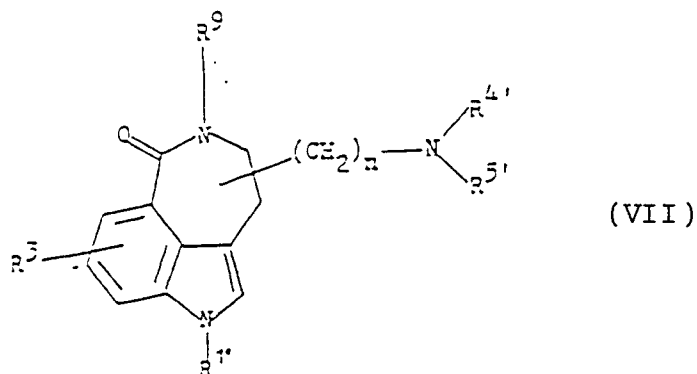
l) toivottaessa vapaat kaavan I mukaiset yhdisteet muunnetaan happoadditiosuoloikseen tai tällaiset happoadditiosuolat muunnetaan vapaiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 , R^2 , R^3 ja R^5 tarkoittavat vetyä ja R^4 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä tai mahdollisesti substituoitunutta bentsyyliä, D tarkoittaa sidosta ja $-\text{CH}_2\text{-D-NR}^4\text{R}^5$ -ryhmä on rengasrungan 3-asemassa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, joka on 3-aminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino[5,4,3-cd]-indoli tai sen happoadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, joka on 3-metyyliaminometyyli-3,4,5,6-tetrahydro-6-okso-1H-atsepino-[5,4,3-cd]indoli tai sen happoadditiosuola.

5. Välituotteina patenttivaatimuksen 1 mukaisten terapeuttisesti vaikuttavien atsepinoindolilyhdisteiden valmistuksessa käyttökelpoiset, yleisen kaavan VII mukaiset yhdisteet



missä

$R^{1'}$ tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyli- tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyyliarenkaastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkoksilla, tai ainoa suojaavaa ryhmää,

R^3 tarkoittaa vetyä tai halogeenia,

n on 1 tai, mikäli $-(CH_2)_n$ -ketju sijaitsee rengasrungon 4-asemassa, myös 2,

$R^{4'}$ tarkoittaa vetyä, 1-5 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, 4-9 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyyliarenkaastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla, ja

$R^{5'}$ tarkoittaa vetyä, 1-5 hiiliatomia käsittävää alkyyliä, 3-6 hiiliatomia käsittävää sykloalkyyliä, 4-9 hiiliatomia käsittävää sykloalkyylialkyyliä tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyyliarenkaastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyllillä, alemmalla alkoksilla, hydroksilla tai halogeenilla, tai

$R^{4'}$ ja $R^{5'}$ muodostavat yhdessä sen tyypiatomin, johon ne ovat sitoutuneet, kanssa heterosyklisen ryhmän, jolla on yleinen kaava a

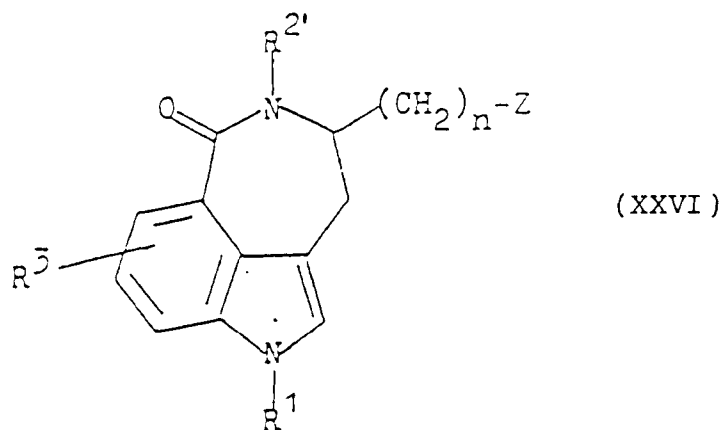


missä

B tarkoittaa sidosta, metyleeniryhmää, happea tai iminoryhmää $-NR^6-$, missä R^6 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyliä tai fenyyliä jolloin kuitenkin $NR^{4'}R^{5'}$ -ryhmä, jossa $R^{4'}$ ja/tai $R^{5'}$ tarkoittaa(v)a(t) vetyä, on suojattu vähintään yhdellä helposti irrotettavalla, ainoa suojaavalla ryhmällä, ja

R^9 tarkoittaa alempaa 1-hydroksialkyyliä.

6. Välituotteina patenttivaatimuksen 1 mukaisten terapeuttisesti vaikuttavien atsepinoindolijyhdisteiden valmistuksessa käyttökelpoiset, yleisen kaavan kaavan XXVI mukaiset yhdisteet



missä

R^1 tarkoittaa vetyä, alempaa alkyyli- tai fenyyli(alempi alkyyli)-ryhmää, joka voi mahdollisesti olla substituoitunut fenyylirenkastaan yhdellä tai kahdella alemmalla alkoksilla,

$R^{2'}$ tarkoittaa vetyä tai alempaa alkyyli-ryhmää,

R^3 tarkoittaa vetyä tai halogeenia,

n tarkoittaa lukua 1 tai 2, ja

Z tarkoittaa hydroksia, nukleofiilisesti poistettavaa irtoavaa ryhmää, atsidi- tai ftaali-imidiryhmää tai mikäli n on 1, myös syaaniryhmää.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Journal of Medicinal Chemistry 33(1990)12 5.633-40

Olli Martikainen

Allekirjoitus