

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 855182 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 855182

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.12.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.12.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.07.1986**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

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

03.01.1985 CH 13/85-5

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Fröstl, Wolfgang, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Storni, Angelo, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

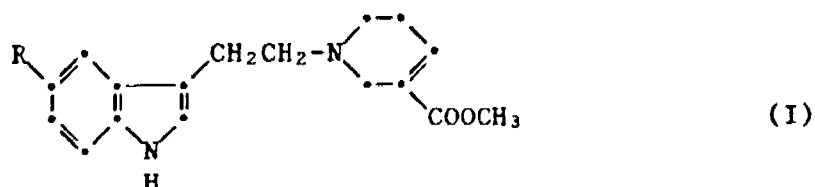
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä 1,3-disubstituoitujen tetrahydropyridiinien valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av 1,3 -disubstituerade tetrahydropyridiner.

Menetelmä 1,3-disubstituoitujen tetrahydropyridiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 1,3-disubstituerade tetrahydropyridiner

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan I



mukaisten 1-(3-indolyyli)-tetrahydropyridiinikarboksyylihappoestereiden ja niiden suolojen, etenkin farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen valmistamiseksi, missä kaavassa R merkitsee vetyä tai metoksia.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat esimerkiksi niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

Farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi suolat, jotka on muodostettu sopivien mineraalihappojen, kuten halogeenivetyhappojen, rikkihapon tai fosforihapon kanssa, esim. hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, vetysulfaatit tai fosfaatit, tai suolat, jotka on muodostettu sopivien orgaanisten karboksyyli- tai sulfonihappojen, kuten mahdollisesti hydroksyloitujen alifaattisten mono- tai dikarboksyylihappojen kanssa, esim. asetaatit, oksalaatit, sukkinaatit, fumaraatit, maleinaatit, maleaatit, askorbinaatit tai sitraatit, tai alifaattisten tai aromaattisten sulfonihappojen tai N-substituoitujen sulfamiinihappojen kanssa, esim. metaanisulfonaatit, bentseenisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit tai N-sykloheksyylisulfaminaatit (syklamaatit).

Eristykseen tai puhdistukseen voidaan käyttää myös farmaseuttisesti sopimattomia suoloja. Terapeuttiseen käyttöön

tulevat ainoastaan farmaseuttisesti käyttökelpoiset, eiotoksiset suolat, jotka ovat tästä syystä etusijalla.

Tekniikan tasosta tunnetaan joitakin kaavan I mukaisen yhdisteen isomeerejä, jossa R merkitsee vetyä. Siten esimerkiksi julkaisussa J. Am. Chem. Soc. 87, s. 5461-5467 (1965) ehdotetaan 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,4,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksylihappometyyliesteriä (isomeeriä A) välituotteeksi alkaloidin dihydrokorynanteoli synteesiin. Edelleen julkaisussa J. Am. Pharm. Ass. 40, s. 589-590 (1951) on esitetty 1-(indol-3-yyli)metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-3-karboksylihappometyyliesteri (isomeeri B) ja ehdotettu viitatun väitettyyn rakenteelliseen läheisyyteen sarkyläkkeen ergonoviini suhteen mahdollisten samankaltaisten oksitoksiinimaisten ominaisuuksien tutkimukseen. Edelleen julkaisussa J. Chem. Soc. (C), s. 736-743 (1971) on esitetty 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-4-karboksylihappometyyliesteri (isomeeri C) 2-metoksikarbonyyli-oktahydro-indolo[2,3-a]kinolitsiinin mahdollisena välituotteena, jonka perusrakenne esiintyy muutamissa alkaloidissa. Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat sitä vastoin uusia. Tekniikan tasolla ei ole myöskään mitään osoitusta 1-(indol-3-yyli-alkyyli)-tetrahydropyridiini-3-karboksylihappoyhdisteiden mahdollisesta vaikutuksesta keskushermostoon. Kehsinnön perustana on yllättävästi toteamus, että kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisilla suoloilla on arvokkaita farmakologisia vaikutuksia keskushermostoon, etenkin niillä on erinomaisia nootrooppisia ominaisuuksia.

Siten ne vähentävät hiiressä n. 0,1 mg:n/kg i.p.- sekä p.o.-annoksista alkaen sähköshokin amnesiogeenistä vaikutusta vähintään samassa määrin kuin annettaessa pirasetamin nootrooppisesti tehoava annos (100 mg/kg i.p.). Nootrooppisen vaikutuksen osoittamiseksi voidaan käyttää esi-

merkiksi two-compartment-testiä. Kirjallisuutena tämän tyyppisistä farmakologisista malleista mainittakoon esim.: S.J. Sara ja D. Lefevre, *Psychopharmacologia* 25, 32-40 (1972), Hypoxia-induced amnesia in one-trial learning and pharmacological protection by piracetam. Boggan, W.O. ja Schlesinger, K., *Behavioral Biology* 12, 127-134 (1974). Tässä mallissa 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksylihappoesterillä on 0,1 ja 1,0 mg:n/kg i.p.-annoksissa erittäin merkitsevä ($p < 0,01$) anti-amnesiogeeninen vaikutus. Isomeerillä B on 0,1, 1,0 ja 10 mg:ssa/kg i.p. samankaltainen, kuitenkin vähemmän merkitsevä ($p < 0,05$) vaikutus. Isomeerillä A on yksinomaan 1,0 mg:n/kg annoksessa määrätty (vain yksipuolisesti merkitsevä) vaikutus, 0,1 ja 10 mg:ssa/kg sillä ei ole merkitsevää vaikutusta, siis kaikenkaikkiaan epävarma vaikutus. Isomeerillä C ei ole 0,1, 1,0 ja 10 mg:n/kg i.p. annoksissa mitään merkitsevää anamnesiogeenistä vaikutusta.

Etenkin kaavan I mukaisilla yhdisteillä on voimakas muistia parantava vaikutus step-down passive avoidance-testissä [Mondadori ja Waser, *Psychopharmacology* 63, 297-300 (1979)]. Aineet tehoavat annettaessa niitä intraperitoneaalisesti 30 minuuttia ennen oppimiskoetta (tehokkaat annokset 0,1, 1, 10 mg/kg). Selvä vaikutus todettiin myös annettaessa peroraalisesti 60 minuuttia ennen oppimiskoetta (vaikuttavat annokset 0,1, 1, 10 mg/kg) sekä annettaessa intraperitoneaalisesti välittömästi oppimiskokeen jälkeen (vaikuttavat annokset 0,1, 1, 10 mg/kg). Tässä mallissa 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiinikarboksylihappometyyliesteri saa aikaan 0,1 ja 1,0 mg:n/kg i.p.-annoksessa merkitsevän ($p < 0,05$) ja 10 mg:n/kg i.p.-annoksessa erittäin merkitsevän ($p < 0,01$) muistin paranemisen, kun taas isomeereillä A, B ja C ei ole 0,1 ja 1,0 mg:n/kg i.p.-annoksissa mitään vaikutusta ja vasta 10 mg:n/kg i.p.-annoksessa niillä on merkitsevä ($p < 0,05$) vaikutus. Tästä nähdään, että, jotta saadaan aikaan 1-[2-

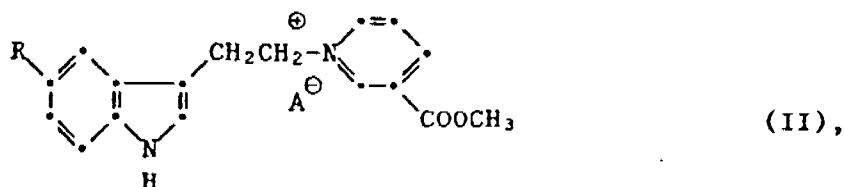
(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksylihappometyyliesterin 0,1 mg:n/kg i.p.-annoksen muistia parantava vaikutus, tarvitaan 10 mg/kg i.p., s.o. 100-kertainen annos isomeeriä A, B ja C. Merkitsevyystiedot koskevat samoin kuin edellisessä kappaleessa Mannin ja Whitneyyn U-testiä.

Ennen kaikkea viimeksi mainittujen löytöjen perusteella kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja voidaan käyttää siten nootrooppisina aineina, esimerkiksi aivojen toiminnanvajavuuden, etenkin erilaisten muistihäiriöiden, kuten seniilin demensian tai Alzheimer-tyyppisen demensian, edelleen aivovammojen ja aivohalvausten jälkitilojen hoitoon.

Keksinnön kohteena on nimenomaan kaavan I mukaisten esimerkeissä mainittujen yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen, etenkin happoadditiosuolojen, kuten niiden hydrokloridien tai hydrobromidien valmistus.

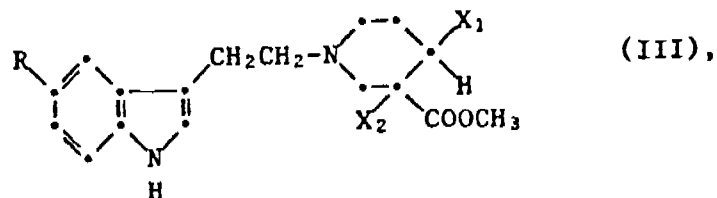
Sinänsä tunnettuihin synteessimenetelmiin perustuva menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden, mukaanlukien suolojen valmistamiseksi on tunnettu siitä, että

a) kaavan II



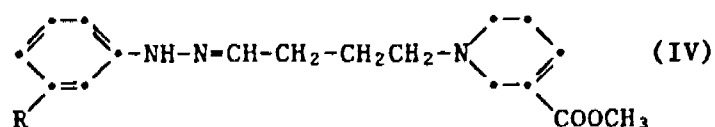
mukaisessa yhdisteessä, jossa $A^{\ominus}$ merkitsee happoanionia, pelkistetään ylimääräiset kaksoissidokset yksinkertaisiksi sidoksiksi, tai

b) kaavan III



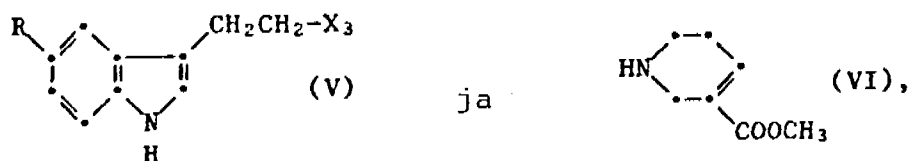
mukaisesta yhdisteestä, jossa toinen tähteistä X_1 ja X_2 merkitsee vetyä ja toinen merkitsee lohkaistavaa ryhmää, tai sen suolasta, lohkaistaan X_1 ja X_2 muodostamalla kaksoissidos, tai

c) kaavan IV



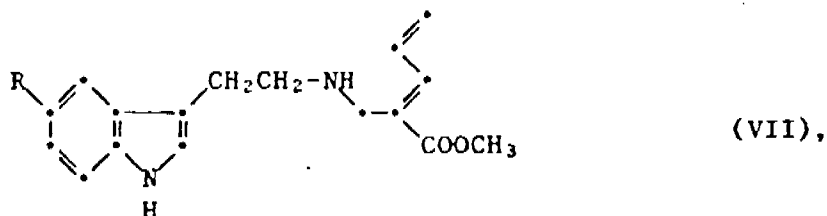
mukainen yhdiste tai sen suola syklisoidaan vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, tai

d) kaavojen V ja VI



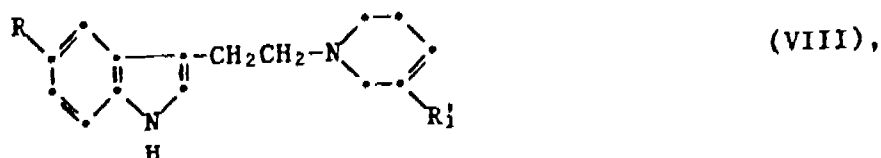
mukaiset yhdisteet, joissa X_3 merkitsee nukleofugista lähtöryhmää, tai niiden suolat saatetaan reagoimaan keskenään, tai

e) kaavan VII



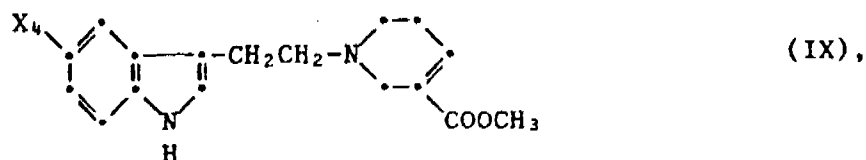
mukainen yhdiste tai sen suola syklisoidaan, tai

f) kaavan VIII



mukaisessa yhdisteessä, jossa R_1' merkitsee metoksikarbonyyliksi muunnettavaa tähdettä, tai sen suolassa, muunnetaan R_1' metoksikarbonyyliksi, tai

g) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R on metoksi, kaavan IX



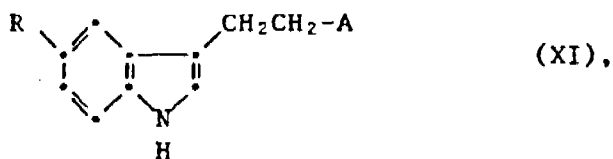
mukaisessa yhdisteessä, jossa X_4 merkitsee metoksiksi muunnettavaa tai metoksiin vaihdettavaa tähdettä, muunnetaan X_4 metoksiksi tai vaihdetaan se metoksiksi ja haluttaessa muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos komponentteikseen ja/tai muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

Menetelmämuunnelma a)

Anioni[⊖] on esimerkiksi vahvan protonihapon anioni, joka pystyy muuntamaan alkoholisen hydroksin reaktiokykyiseksi esteröidyksi hydroksiksi, esim. halogenidi-ioni, kuten kloridi, bromidi tai jodidi, tai sulfonaatti-ioni, etenkin alifaattisen tai aromaattisen sulfonihapon anioni, esim. metaanisulfonaatti-, etaanisulfonaatti- tai metosulfatoioni tai vast. bentseenisulfonaatti-, p-tolueenisulfonaatti- tai p-bromibentseenisulfonaatti-ioni.

Ylimääräisten kaksoissidosten pelkistys tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi di-kevytmetallihydridin, kuten alkalimetalli-trialempialkoksisaluminiumhydridin, esim. litium-tritert.butyylioksisaluminiumhydridin, tai mahdollisesti substituoidun alkalimetalliboorihydridin, kuten litiumboorihydridin, kaliumboorihydridin, natriumboorihydridin tai natriumsyaaniboorihydridin vaikutuksessa. Reaktio suoritetaan mieluummin tähän tarkoitukseen tavanomaisessa liuottimessa. Tavanomaisesti tällaisia ovat litium-tritert.-butyylioksisaluminiumhydridin kanssa suoritettavassa reaktiossa eetterimäiset liuottimet, kuten dietyyli-eetteri, dioksaani tai tetrahydrofuraani, ja mahdollisesti substituoitujen alkalimetalliboorihydridien kanssa suoritettavassa reaktiossa etenkin alempialkanolit, kuten metanoli tai etanoli, edelleen vesi.

Välituotteet II voidaan saada esimerkiksi saattamalla kaavan XI



mukainen yhdiste, jossa A merkitsee anionia A[⊖] vastaavaa reaktiokykyistä esteröityä hydroksia, reagoimaan nikotiinihappometyyliesterin kanssa.

Menetelmämuunnelma b)

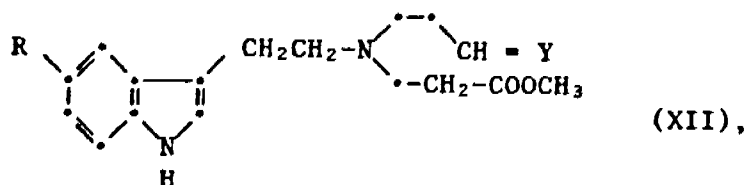
Välituotteissa III vedystä poikkeava tähde X_1 tai vast. X_2 merkitsee mahdollisesti esteröityä hydroksia, kuten hydroksia, sulfonihapolla, kuten alkaani- tai mahdollisesti substituoidulla bentseenisulfonihapolla esteröityä hydroksia, esim. metaani-, etaani-, bentseeni-, p-tolueeni- tai p-bromibentseenisulfonyylioksia, karboksyylihapolla esteröityä hydroksia, kuten alempialkanoyylioksia, esim. asetoksia, tai halogeenia, esim. klooria tai bromia, tai mahdollisesti substituotua amino-, ammonio- tai oksidoammonioryhmää, kuten amina, mahdollisesti substituotua anilina, mono- tai dialempialkyyliaminoa, esim. mono- tai dimetyyliaminoa, trialempialkyyliammoniota, esim. trimetyyliammoniota, tai N,N-dialempialkyyli-, esim. N,N-dimetyyli-N-oksido-ammoniota.

Tähteen X_1 ja X_2 lohkaus tapahtuu tavanomaisella tavalla, lähdettäessä yhdisteistä III, joissa toinen tähteistä X_1 ja X_2 merkitsee alempialkanoyylioksia tai mahdollisesti substituotua oksidoammonioryhmää, esim. N,N-dialempialkyyli-N-oksido-ammoniota, esimerkiksi termisesti, esim. n. 60 - n. 150°C:n lämpötila-alueella. Jos vedystä poikkeava tähde X_1 tai vast. X_2 merkitse mahdollisesti karboksyylihapolla esteröityä hydroksia tai mahdollisesti substituotua amina, työskennellään tarvittaessa happaman aineen, etenkin protonihapon, kuten mineraalihapon, tai vast. sen happaman suolan, esim. kloori- tai bromivetyhapon, rikkihapon tai vast. natriumvetysulfaatin, fosforihapon tai polyfosforihapon, alempialkaanihapon, esim. etikkahapon, orgaanisen sulfonihapon, esim. p-tolueenisulfonihapon, tai happaman ioninvaihtimen läsnäollessa. Sivutuotteena muodostuu tällöin vettä, vastaava karboksyylihappo, ammoniakkia tai vast. vastaava amiini, joka poistetaan reaktioseoksesta edullisesti fysikaalisesti, esim. tislauksen tai atseotrooppisen tislauksen avulla, tai kemial-

lisesti, esim. vettä sitovan aineen avulla tai muodostamalla ammoniumsuoloja. Jos vedystä poikkeava tähde X_1 tai vast. X_2 merkitsee trialempialkyyliammoniota, sulfoniha-polla esteröityä hydroksia tai halogeenia, työskennellään mieluummin emäksen, kuten alkalimetallin hydroksidin, karbonaatin tai alkoholaatin, esim. natrium- tai kaliumhydroksidin, kaliumkarbonaatin tai natriummetanolaatin, tai tertiäärisen orgaanisen amiinin, esim. diatsabisyklononaa-nin tai diatsabisykloundekaananin läsnäollessa.

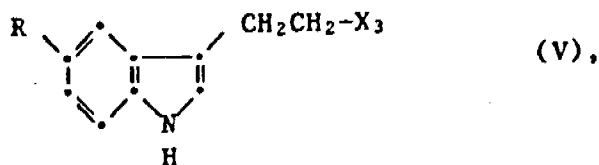
Välituotteet III voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla, jolloin niiden valmistus ja edelleenmuunto suoritetaan edullisesti niin, että välituote III voidaan saattaa reagoimaan edelleen eristämättä sitä.

Näin esimerkiksi kaavan XII



mukainen yhdiste, jossa Y merkitsee oksoa tai mahdollisesti substituoitua iminoa, käsitellään samanaikaisesti happolla, etenkin alifaattisella karboksyylihapolla, esim. etikkahapolla, ja emäksellä, etenkin alifaattisella amiinilla, kuten mono-, di- tai trialempialkyyliamiinilla tai vast. alempialkyleeni- tai vast. atsa-, oksa- tai trialempialkyleeniamiinilla, esim. trietyyliamiinilla, piperidiinillä tai morfoliinillä. Tällöin yhdiste XII sykli-soituu välillisesti välituotteeksi III, jossa X_1 merkitsee hydroksia tai mahdollisesti monosubstituoitua aminoa, joka reagoi edelleen reaktio-olosuhteissa lopputuotteeksi I. Reaktio voidaan kuitenkin pidättää myös välituotteen III vaiheessa siten, että syklistointi suoritetaan metalliemäksen, kuten metallialkoholaatin, esim. natriummetanolaatin

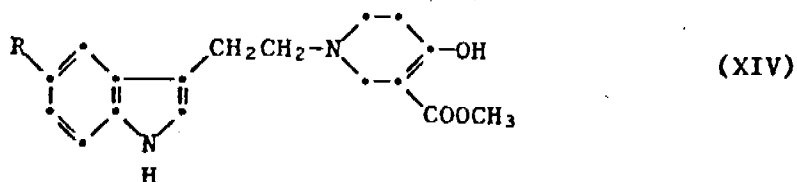
tai -etanolaatin läsnäollessa. Yhdisteet XII saadaan puolestaan esim. siten, että kaavan V



mukainen reaktiokkyinen indol-3-yyli-alkanoliesteri, jossa kaavassa X_3 merkitsee reaktiokkyistä esteröityä hydroksia, saatetaan ensin reagoimaan β -alaniinimetyyliesterin kanssa ja sitten akroleiinin tai mahdollisesti funktionaalisesti muunnetun, kaavan $Y_1-CH_2-CH_2-CH=O$ (XIII; Y_1 = reaktiokkyinen esteröity hydroksi) aldehydin kanssa.

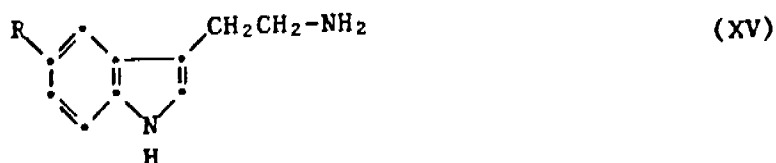
Välituotteet III, joissa X_1 merkitsee trialempialkyyliammoniota, voidaan saada esimerkiksi alempialkyyloimalla täydellisesti yhdisteet III, joissa X_1 merkitsee aminoa tai vast. alempialkyyliamino, etenkin käsittelemällä reaktiokkyisellä alempialkanoliesterillä, kuten alempialkyyli-bromidilla tai -jodidilla. Välituotteet III, joissa X_1 merkitsee N-dialempialkyyli-N-oksido-ammoniota, saadaan etenkin N-hapettamalla vastaavat dialempialkyyliamiiniyhdisteet (III, X_1 = dialempialkyyliamino), esim. orgaanisten peroksiyhdisteiden avulla.

Välituotteet III, joissa X_1 on hydroksi, voidaan saada myös pelkistämällä vastaava kaavan XIV

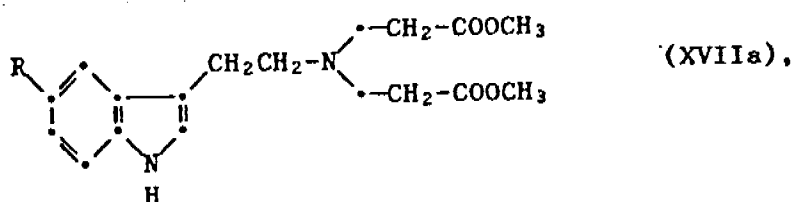


mukainen yhdiste tai vastaava 4-oksotautomeeri, esimerkiksi katalyyttisen hydrauksen, etenkin platinaoksidin avulla.

la, tai saattamalla reagoimaan alkalimetalli-triaalempialkoksilitiumaluminiumhydridin tai alkalimetalliboorihydridin, esim. litium-tri-tert.-butyylioksisaluminiumhydridin, natrium- tai litiumboorihydridin tai natriumsyaaniboorihydridin kanssa. Yhdisteet XIV voidaan valmistaa puolestaan siten, että kaavan XV



mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan lähes kaksinkertaisen molaarisen määrän kanssa kaavan $Y_1\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$ (XVI; Y_1 = reaktiokykyinen esteröity hydroksi) mukaista yhdistettä tai vast. akryylihappometyyliesteriä ja kaavan XVIIa

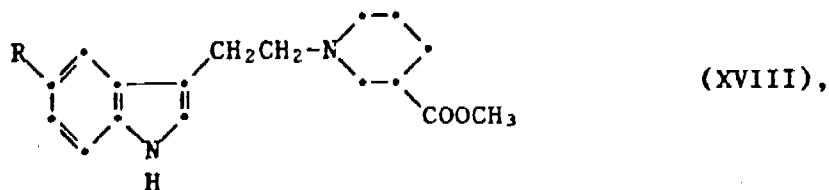


mukainen reaktiotuote syklisoidaan esim. metalliemäksen, esim. alkalimetallialkoholaatin, esim. natriummetanolaatin läsnäollessa.

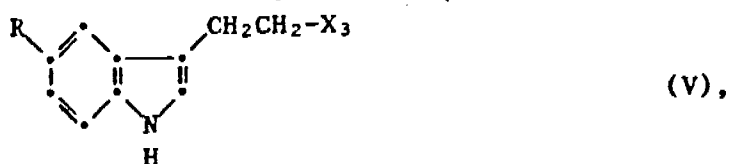
Välituotteet III, joissa X_1 on esteröity hydroksi, voidaan saada esimerkiksi esteröimällä vastaavat hydroksiyhdisteet siten, että nämä saatetaan reagoimaan sulfoni- tai karboksyylihapon anhydridin tai halogenidin, kuten alkaani- tai mahdollisesti substituoidun bentseenisulfonyylikloridin, esim. metaani-, etaani-, bentseeni-, p-tolueeni- tai p-bromibentseenisulfonyylikloridin tai alempialkaanihappoanhydridin tai -halogenidin, esim. asetanhydridin, tai tio-nyylikloridin tai fosforitribromidin kanssa. Jos tällöin työskennellään emäksen, esim. kaliumkarbonaatin, trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa, reaktio voidaan

suorittaa niin, että muodostunut esteri III reagoi suoraan edelleen vastaavaksi lopputuotteeksi I.

Välituotteet III, joissa X_2 on halogeeni, voidaan saada esim. siten, että kaavan XVIII



mukainen yhdiste, joka saadaan saattamalla kaavan V



mukainen yhdiste, jossa X_3 on reaktiokykyinen esteröity hydroksi, reagoimaan piperidiini-3-karboksyylihappometyyliesterin kanssa, halogenoidaan tavanomaisella tavalla α -asemassa metoksikarbonyyliryhmäksi, esim. käsittelemällä kloorilla tai bromilla tai vast. N-kloori- tai N-bromisukkinimidin avulla.

Reaktiokykyinen esteröity hydroksi on tällöin etenkin halogeeni, kuten kloori, bromi tai jodi.

Menetelmämuunnelmä c)

Toisiintumisreaktio, jossa lohkaistaan Fischerin indolisyynteesin mukaisesti ammoniakki, voi tapahtua tavanomaisella tavalla, esimerkiksi happokäsittelyllä, s.o. sopivan protoni- tai Lewis-hapon vaikutuksessa. Protonihappoina tulevat kysymykseen esimerkiksi mineraalihapot, kuten rikkihappo, fosforihappo, samoin kloorivety alempialkanolisissa, kuten etanolin suolahappo, ja orgaaniset sulfonihapot, kuten alempialkaani-, esim. metaanisulfonihappo, tai

mahdollisesti substituoidut bentseenisulfonihapot, kuten bentseeni- tai p-tolueenisulfonihappo, mutta myös orgaaniset karboksyylihapot, kuten alempialkaanihapot, esim. etikkahappo. Lewis-hapoiksi soveltuvat koordinatiivisesti tyydyttymättömät raskasmetalliyhdisteet, kuten boorin, alumiinin, antimonin, sinkin, kuparin, nikkelin, raudan, kromin tai tinan koordinatiivisesti tyydyttymättömät halogenidit, esim. sinkkikloridi tai kupari-I-kloridi tai vast. -bromidi. Reaktio suoritetaan edullisesti lämmittämällä, esim. n. 60 - 170°C:n lämpötila-alueella tarvittaessa inertin kaasun atmosfäärissä.

Välituotteet IV voidaan valmistaa esim. siten, että mahdollisesti vastaavasti substituoitu fenyylihydratsiini kondensoidaan tavanomaisella tavalla 3-[1-(3-metoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydro-pyridyyli)]-propionaldehydin kanssa.

Menetelmämuunnos d)

Nukleofugisia lähtöryhmiä X_3 ovat esimerkiksi reaktiokykyiset esteröidyt hydroksiryhmät, kuten halogeeni, esim. kloori, bromi tai jodi, tai sulfonihapoista, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoiduista bentseenisulfonihapoista, tai halogeenisulfonihapoista johdetut sulfonyylioksiryhmät, esim. metaanisulfonyylioksi, bentseenisulfonyylioksi, p-tolueenisulfonyylioksi, p-bromibentseenisulfonyylioksi tai fluorisulfonyylioksi.

Yhdisteiden V ja VI reaktio tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi emäksisen kondensointiaineen, kuten tertiäärin orgaanisen typpiemäksen, esim. pyridiinin tai trialempialkyyliamiinin, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa. Voidaan kuitenkin käyttää myös alkalimetallihydroksideja tai -karbonaatteja, esim. natriumhydroksidia, tarvittaessa faasinsiirtoapuaineiden (phase transfer cata-

lyst), esim. bentsyyli-trimetyyli-ammoniumhydroksidin läsnäollessa.

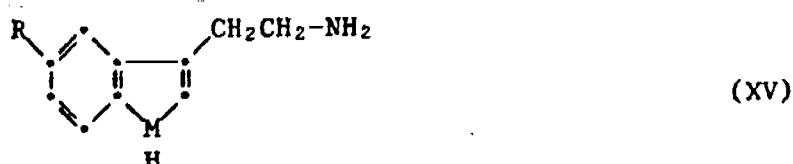
Lähtöaineet V voidaan valmistaa esim. siten, että vastaava indoli kondensoidaan 1,2-dihalogeenietaanin tai vast. 2-halogeenietanolin kanssa tai muunnetaan oksalyylikloridin avulla vastaavaksi 3-kloorioksalyyli-indoliksi, alkolisoidaan tämä esim. etanolilla vastaavaksi 3-etoksiok-salyyli-indoliksi ja pelkistetään saatu oksaalihappesteri, esim. litiumaluminiumhydridillä dietyylietterissä ja mahdollisesti saatu 2-(3-indolyyli)-alempialkanoli voidaan esteröidä tämän jälkeen reaktiokykyiseksi, esim. saattamalla reagoimaan halogenointi- tai sulfonylointiaineen, esim. tionyylikloridin, fosforitribromidin tai sulfonihappokloridin, kuten p-tolueenisulfonyylikloridin kanssa.

Lähtöaineet VI saadaan esim. siten, että arekoliinista poistetaan metyyli käsittelemällä kloorimuurahaishappo-alk(en)yyliesterillä ja muodostunut yhdisteen VI 1-alk(en)yylioksikarbonyylijohtannainen hydrolysoidaan täksi. Kuitenkin myös 6-(p-tolueenisulfonyylioksi-imino)-heks-2-eeni-karboksyylihappometyyliesteri voidaan saattaa toisiintumaan dietyylialuminiumkloridin avulla vastaavaksi 5,6-dihydropyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteriksi ja pelkistää tämä natriumboorihydridillä 1,2,5,6-tetrahydro-analogiksi.

Menetelmämuunnelma e)

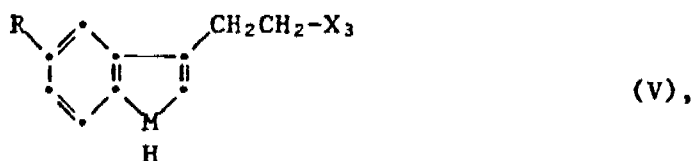
Yhdisteiden VII syklistointi tapahtuu spontaanisti tai emäskäsittelyllä, jolloin emäksinä voidaan käyttää esimerkiksi alkalimetallialkanolaatteja, -amideja tai -hydridejä, esim. natriummetanolaattia, kalium-tert.-butanolaattia, natriumamidia, litium-N,N-di-isopropyyliamidia tai natriumhydridiä.

Välituotteet VII valmistetaan edullisesti in situ ja saatetaan keksinnön mukaisesti reagoimaan edelleen eristämättä siten, että vastaava 2-bromimetyyli-penta-2,4-dieeni-karboksyylihappometyyliesteri saatetaan reagoimaan emäksen, kuten jonkin mainitun emäksen, esim. natriumhydridin, tai alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin, esim. natriumhydroksidin tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa kaavan XV



mukaisen yhdisteen kanssa esim. dimetyyliformamidissa, N-metyylipyrrolidonissa tai dimetyylisulfoksidissa.

Tähän tarvittavat lähtöaineet saadaan esim. siten, että 2-(5-R-indol-3-yyli)-asetonitriili pelkistetään litiumaluminiumhydridillä dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa, tai kaavan V



mukainen yhdiste, jossa X_3 on esim. bromi, saatetaan reagoimaan ammoniakin kanssa tai vast. akroleiini kondensoidaan 2-trifenyylifosforyleenipropionihappometyyliesterin kanssa ja saadussa 2-metyyli-penta-2,4-dieeni-karboksyylihappometyyliesterissä bromataan 2-metyyliryhmä esim. N-bromisukkinimidin avulla.

Menetelmämuunnelma f)

Metoksykarbonyyliksi muunnettavia tähteitä R_1' ovat esimerkiksi karboksi, anhydridisoitu karboksi, metoksykarbo-

nyylistä poikkeava esteröity karboksi, trimetoksimetyyli, kaavan $-C(=NH)-OCH_3$ mukainen metoksikarbimino tai syano. Anhydridisoitu karboksi on esimerkiksi halogeenikarbonyyli, kuten kloorikarbonyyli. Metoksikarbonyylistä poikkeava karboksi on esimerkiksi alifaattisella, aralifaattisella tai aromaattisella alkoholilla (lukuunottamatta metanolia) esteröity karboksi, kuten alempialkoksikarbonyyli (paitsi metoksikarbonyyli), esim. etoksi-, propyylioksi-, isopropyylioksi- tai tert.-butyylioksikarbonyyli, alempialkenyylioksikarbonyyli, esim. vinyylioksikarbonyyli, fenyyli-alempialkoksikarbonyyli, esim. bentsyylioksikarbonyyli, tai mahdollisesti substituoitu fenoksikarbonyyli, fenoksi-, p-nitrofenoksi- tai 2,4-dinitrofenoksikarbonyyli.

Mainittujen ryhmien R_1' muunto metoksikarbonyyliksi tapahtuu tavanomaisella tavalla, esimerkiksi hydrolyysin tai metanolyysin avulla. Siten trimetoksimetyyli tai vast. metoksikarbimino voidaan solvolysoida happamissa olosuhteissa, karboksi voidaan solvolysoida muuntamalla suola-, esim. alkalimetallisuolamuotoon ja saattamalla reagoimaan metylointiaineen, esim. metyylijodidin tai dimetyylisulfaatin kanssa tai etenkin saattamalla reagoimaan metanolin kanssa happamissa olosuhteissa, anhydridisoitu karboksi voidaan solvolysoida saattamalla reagoimaan metanolin kanssa emäksisissä olosuhteissa, metoksikarbonyylistä poikkeava esteröity karboksi voidaan solvolysoida saattamalla reagoimaan metanolin kanssa happamissa tai emäksisissä olosuhteissa sekä syano voidaan solvolysoida saattamalla reagoimaan metanolin kanssa veden läsnäollessa happamissa olosuhteissa metoksikarbonyyliksi.

Happamissa olosuhteissa suoritettavat solvolyyssireaktiot suoritetaan esimerkiksi happaman aineen, kuten protonihapon, esimerkiksi mineraalihapon, kuten rikkihapon, fosforihapon tai halogeenivetyhapon, esim. kloori- tai bromivetyhapon tai vast. tällaisen hapon happaman suolan, esim.

ammoniumkloridin, tai orgaanisen sulfonihapon, esim. p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa, tarvittaessa liuottimen tai laimentimen, esim. veteen tai metanoliin sekoittuvan liuottimen läsnäollessa ja/tai lämmittäen, esim. n. 20° - n. 120°C:n lämpötila-alueella, esim. suunnilleen kiehumislämpötilassa, s.o. n. 60° - 70°C:ssa, tai vast. 90° - 105°C:ssa.

Emäksisissä olosuhteissa suoritettavissa solvolyyysireaktioissa reaktiokomponentti VIII saatetaan reagoimaan esimerkiksi alkalimetalli- tai maa-alkalimetallialkoholaatin, esim. natriummetanolaatin kanssa. Anhydridisoitujen tai esteröityjen karboksiryhmien emäksinen metanolyysi voidaan suorittaa myös alkalimetallihydroksidin, esim. kaliumhydroksidin läsnäollessa, anhydridisoidun karboksin emäksinen metanolyysi voidaan suorittaa myös alkalimetallikarbonaatin, esim. natrium- tai kaliumkarbonaatin, tai orgaanisen tyypiemäksen, kuten trialempialkyyli- tai steerisesti esytyneen dialempialkyyliamiinin, esim. trietyyliamiinin tai di-isopropyliamiinin, tai tertiäärisen aromaattisen tyypiemäksen, esim. pyridiinin läsnäollessa. Tarvittaessa työskennellään liuottimen tai laimentimen, kuten veteen tai vast. metanoliin sekoittuvan liuottimen läsnäollessa ja/tai jäähdyttään tai lämmittäen, esim. n. -50° - +110°C:n lämpötila-alueella.

Eräässä edullisessa menetelmämuunnelman f) mukaisessa sovellutusmuodossa karboksi R₁' muunnetaan metoksikarbonyyliksi esteröimällä, esimerkiksi saattamalla reagoimaan metanolin kanssa mineraalihapon, kuten rikkihapon tai kloorivetyhapon läsnäollessa, muuntamalla metallisuolaksi, etenkin alkalimetallisuolaksi ja saattamalla tämän jälkeen reagoimaan metylointiaineen, esimerkiksi metanolin reaktiokykyisen esterin, s.o. halogeenivetyhappo-, rikkihappo- tai sulfonihappoesterin, esim. metyylijodidin tai vast. metyylibromidin, dimetyylisulfaatin, p-tolueenisulfonihap-

pometyyliesterin tai fluorisulfonihappometyyliesterin kanssa tai saattamalla reagoimaan diatsometaanin kanssa.

Eräässä toisessa edullisessa sovellutusmuodossa lähdetään yhdisteestä VIII, jossa R_1' on syano, ja saatetaan tämä reagoimaan ammoniumkloridin läsnäollessa suunnilleen 90-99,5%:isen, esim. n. 97-99%:isen, kuten n. 98%:isen metanolin kanssa. Tällöin syanoryhmä muunnetaan välillisesti metoksikarbiminoryhmäksi, joka hydrolysoidaan metoksikarbonyyliksi eristämättä.

Eräs toinen metoksikarbonyyliksi muunnettava tähde R_1' on metoksimetyyliryhmä, joka voidaan muuntaa metoksikarbonyyliksi R_1 hapetuksen avulla, esim. käsittelemällä mangaani-VII- tai kromi-VI-yhdisteellä, esim. kaliumpermanganaatilla tai kromitrioksidilla vesipitoisessa asetonissa tai vesipitoisessa pyridiinissä tai kaliumdikromaatilla etikkahapossa tai laimennetussa rikkihapossa. Voidaan kuitenkin myös lähteä lähtöaineesta, jossa R_1' on hydroksimetyyli, ja hapettaa tämä metanolin läsnäollessa, esimerkiksi käsittelemällä mangaanidioksidilla käyttämällä reaktioväliaineena metanolia.

Lähtöaineet VIII, joissa R_1' on mahdollisesti esteröity karboksi tai syano, valmistetaan esimerkiksi vastaavalla tavalla kuin yhdisteiden I yhteydessä on esitetty, jolloin lähdetään menetelmämuunnelmien a) - e) mukaisesti lähtöaineista II, III, IV, VI, VII, XII tai IX, joissa on metoksikarbonyyliryhmän sijasta jokin mainituista ryhmistä R_1' . Tämän jälkeen syano R_1' voidaan muuntaa metoksikarbiminoksi käsittelemällä metanolilla ja halogeenivety-, esim. bromi- tai kloorivetyhapolla, tai rikkihapolla ja vapaa karboksi voidaan muuntaa esim. käsittelemällä tionyylikloridilla pyridiinin läsnäollessa halogeenikarbonyyliksi.

Menetelmämuunnelma g)

Metoksiksi muunnettava tähde X_4 on esimerkiksi hydroksi, joka voidaan muuntaa metoksiksi saattamalla reagoimaan metylointiaineen, kuten metanolin halogeenivety-, rikki- tai sulfonihappoesterin, esim. metyylihalogenidin, kuten metyylibromidin tai metyylijodidin, dimetyylisulfaatin tai alkaanisulfonihappo-, mahdollisesti substituoidun bentseenisulfonihappo- tai halogeenisulfonihappometyyliesterin, kuten metaani-, etaani-, bentseeni-, p-bromibentseeni-, p-tolueeni- tai fluorisulfonihappometyyliesterin kanssa emäksen, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin, esim. natrium- tai kaliumhydroksidin tai ennen kaikkea kaliumkarbonaatin läsnäollessa akryylialkoholissa tai asetonissa. Metoksiksi vaihdettavia tähteitä X_4 ovat esimerkiksi halogeeniatomit, kuten kloori, bromi tai jodi, jotka voidaan korvata metoksilla saattamalla reagoimaan alkalimetalli- tai maa-alkalimetanolaatin, esim. natriummetanolaatin kanssa.

Lähtöaineet IX saadaan esimerkiksi siten, että vastaava 5- X_4 -tryptamiini kondensoidaan akryylihappometyyliesterin lähes kaksinkertaisen molaarisen määrän kanssa ja reaktiotuote muunnetaan esim. vastaavalla tavalla kuin menetelmämuunnelman b) yhteydessä vastaavaksi 1-[(5- X_4 -indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteriksi.

Menetelmän mukaisesti saatavat yhdisteet voidaan muuntaa tavanomaisella tavalla toisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

Siten esimerkiksi saadut vapaat suolanmuodostavat yhdisteet voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla suoloiksi, esim. saattamalla vapaan yhdisteen liuos reagoimaan sopivassa liuottimessa tai liuotinseoksessa vastaavan emäksen tai vast. hapon tai sopivan ioninvaihtimen kanssa.

Saadut suolat voidaan muuntaa sinänsä tunnetulla tavalla vapaiksi yhdisteiksi, esim. käsittelemällä emäksellä, kuten alkalimetallihydroksidilla, alkalimetallikarbonaatilla tai -vetykarbonaatilla, tai ammoniakilla.

Saadut suolat voidaan muuntaa toisiksi suoloiksi sinänsä tunnetulla tavalla, happoadditiosuolat esim. käsittelemällä orgaanisen hapon suola hapon sopivalla metallisuolalla, kuten natrium-, barium- tai hopeasuolalla sopivassa liuotuksessa, jossa muodostuva epäorgaaninen suola ei liukene ja eroaa siten reaktioseoksesta.

Yhdisteet, mukaanlukien niiden suolat, voidaan saada myös hydraattien muodossa tai ne voivat sisältää kiteyttämiseen käytetyn liuottimen.

Johtuen uusien vapaassa muodossa ja suolan muodossa esiintyvien yhdisteiden läheisestä suhteesta tarkoitetaan edellä ja seuraavassa vapailla yhdisteillä tai niiden suoloilla merkityksen- ja tarkoituksenmukaisesti mahdollisesti myös vastaavia suoloja tai vast. vapaita yhdisteitä.

Keksinnön kohteena ovat myös ne menetelmän sovellutusmuodot, joiden mukaisesti lähdetään menetelmän jossakin vaiheessa välituotteena saatavasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet tai lähtöaine käytetään suolan muodossa tai etenkin muodostetaan reaktio-olosuhteissa.

Näin voidaan kaavojen III tai vast. XIII mukaiset välituotteet muodostaa menetelmämuunnelman b) tai vast. h) mukaisesti in situ ja saattaa ne reagoimaan edelleen eristämättä.

Uudet lähtöaineet, esim. kaavojen II, III, IV, VIII ja IX mukaiset, jotka on kehitetty erityisesti keksinnön mukaisen yhdisteiden valmistusta varten, etenkin alussa etusi-

jalla mainittuihin kaavan I mukaisiin yhdisteisiin johtava lähtöainevalinta, menetelmät niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö välituotteina muodostavat samoin keksinnön erään kohteen.

Uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää esim. farmaseuttisten valmisteiden muodossa, jotka sisältävät terapeuttisesti tehokkaan määrän aktiivista ainetta, mahdollisesti yhdessä epäorgaanisten tai orgaanisten, kiinteiden tai nestemäisten farmaseuttisesti sopivien kantoaineiden kanssa, jotka soveltuvat enteraaliseen, esim. oraaliseen, tai parenteraaliseen käyttöön. Näin käytetään tabletteja tai gelatiinikapseleita, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yhdessä laimentimien, esim. laktoosin, dekstroosin, sakkaroosin, mannitolin, sorbitolin, selluloosan ja/tai voiteluaineiden, esim. piimaan, talkin, steariinihapon tai sen suolojen, kuten magnesium- tai kalsiumstearaatin ja/tai polyeteeniglykolin kanssa. Tabletit voivat sisältää samoin sideaineita, esim. magnesiumalumiinilisikaattia, tärkkelyksiä, kuten maissi-, vehnä-, riisi- tai nuolijuuritärkkelystä, gelatiinia, traganttia, metyylliselluloosaa, natriumkarboksimeytyylliselluloosaa ja/tai polyvinyylipyrrolidonia ja haluttaessa hajotusaineita, esim. tärkkelyksiä, agaria, algiinihappoa tai sen suolaa, esim. natriumalginaattia ja/tai kuohuseoksia, tai adsorptioaineita, väriaineita, makuaineita ja makeuttimia. Edelleen kaavan I mukaista uutta yhdistettä voidaan käyttää parenteraalisesti annettavien valmisteiden tai infuusioliuosten muodossa. Tällaiset liuokset ovat mieluummin isotonisia vesipitoisia liuoksia tai suspensioita, jolloin nämä esim. lyofilisoitujen valmisteiden ollessa kyseessä, jotka sisältävät vaikuttavan aineen yksinään tai yhdessä kantoaineen, esim. manniitin kanssa, voidaan valmistaa ennen käyttöä. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla steriloituja ja/tai ne voivat sisältää apuaineita, esim. säilöntä-, stabilointi-, kostutus- ja/tai emulgoin-

tiaineita, liukoiseksi tekeviä aineita, suoloja osmoottisen paineen säätämiseksi ja/tai puskureita. Esillä olevat farmaseuttiset valmisteet, jotka voivat haluttaessa sisältää muita farmakologisesti vaikuttavia aineita, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisten sekoitus-, granulointi-, rakeistus-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmien avulla ja ne sisältävät n. 0,1% - 100%, etenkin n. 1% - n. 50% lyofilisaattia 100%:iin aktiivista ainetta.

Keksinnön kohteena on samoin kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö, mieluummin farmaseuttisten valmisteiden muodossa. Annostelu riippuu eri tekijöistä, kuten antotavasta, lajista, iästä ja/tai yksilöllisestä tilasta. Päivittäin annettavat annokset ovat oraalisessa käytössä n. 5 - n. 50 mg/kg ja n. 70 kg painavalle lämminveriselle n. 0,3 - n. 3,0 g.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä; lämpötilat on esitetty Celsius-asteina, paineet on esitetty mbaareina.

Esimerkki 1: 22,4 g 1-bromi-2-(1H-indol-3-yyli)-etaania, 22,2 g 1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappomeyyliesteri-hydrobromidia (guvakoliinihydrobromidi) ja 39 g N-etyyli-N,N-di-isopropyliamiinia liuotetaan typpi-atmosfäärissä 750 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitetaan 16 tuntia. Sitten haihdutetaan alennetussa paineessa n. 300 ml:aan, lisätään 500 ml vettä ja ravistellaan kolme kertaa dikloorimetaanin (250 ml kulloinkin) kanssa. Orgaaniset faasit yhdistetään ja ravistellaan kolme kertaa n-suolahapon (80 ml kulloinkin) kanssa. Vesipitoiset faasit yhdistetään, tehdään emäksiseksi 40%:isella natriumhydroksidilla ja ravistellaan uudelleen kolme kertaa dikloorimeetaanin (100 ml kulloinkin) kanssa. Uudet orgaaniset faasit yhdistetään, pestään vedellä ja tämän jälkeen kyllästetyl-

lä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös liuotetaan 100 ml:aan lämmintä dietyylieetteriä ja lisätään 150 ml n-heksaania. Jäähdytymisen jälkeen kiteytyy 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri, joka suodatetaan ja kuivatetaan, sp. 76-77°, $^1\text{H-NMR}$ -spektri (250 MHz, CDCl_3): singletti (3H) $\delta = 3,76$ ppm.

Esimerkki 2: 25,4 g 1-bromi-2-(5-metoksi-indol-3-yyli)-taania, 22,2 g 1,2,5,6-tetrahydropyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrobromidia (guvakoliinihydrobromidi) ja 39 g N-etyyli-N,N-di-isopropyyliamiinia liuotetaan typ-piatmosfäärissä 750 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitetaan 16 tunnin ajan. Sitten haihdutetaan alennetussa paineessa n. 300 ml:aan, lisätään 500 ml vettä ja ravistellaan kolme kertaa dikloorimetaanin (250 ml kulloinkin) kanssa. Orgaaniset faasit yhdistetään ja ravistellaan kolme kertaa n-suolahapon (80 ml kulloinkin) kanssa. Yhdistetyt vesipitoiset faasit tehdään emäksiseksi 40%:isella natriumhydroksidilla ja ravistellaan uudelleen kolme kertaa dikloorimetaanin (100 ml kulloinkin) kanssa. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään vedellä ja tämän jälkeen kyl-lästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännös liuotetaan 100 ml:aan dikloorimetaania ja lisätään 200 ml dietyylieetteriä. Jäähdytymisen jälkeen kiteytyy 1-[2-(5-metoksi-indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri, joka suodatetaan ja kuivataan, sp. 156-158°C.

Esimerkki 3: 21,3 g 1-[2-(indol-3-yyli)-etyyli]-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan metanolia ja lisätään sekoittaen 20 ml metanolista bromivetyhappoa (4n). Sitten lisätään 200 ml dietyylieetteriä. Tällöin kiteytyy 1-[2-(indol-3-yyli)-

etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesterin hydrobromidi, sp. 215-218°. Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa myös hydrokloridi (sp. 208-209°) ja fumaraatti (sp. 214° hajaantuen).

Esimerkki 4: 15,7 g 1-[2-(5-metoksi-indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteriä liuotetaan 100 ml:aan metanolia ja lisätään sekoittaen 14 ml metanolista suolahappoa (4n). Haihdutetaan kuiviin, otetaan 170 ml:aan lämmintä asetonia, annetaan jäähtyä ja suodatetaan. Saadaan 1-[2-(5-metoksi-indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesterin hydrokloridi, sp. 177-178°.

Esimerkki 5: Suspensioon, jossa on 6,5 g (18 mmoolia) 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-3-metoksikarbonyyli-pyridiniumbromidia 43 ml:ssa metanolia, lisätään sekoittaen -10°:ssa 90 minuutin kuluessa 1,41 g natriumboorihydridiä. Annetaan sekoittua tunnin ajan 0°:ssa ja 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, lisätään 50 ml vettä ja ravistellaan kaksi kertaa dikloorimetaanin kanssa (kulloinkin 100 ml). Dikloorimetaanifaasit yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Raakatuote puhdistetaan kromatografisesti 150 g:lla piihappogeeliä (0,063-0,2 mm) käyttämällä ajoaineena etikkahappometyyliesteriä ja muunnetaan käsittelemällä haihdutettu pääeluaatti eetterisellä suolahapolla 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrokloridiksi, sp. 208-209°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

11,2 g (50 mmoolia) 2-(indol-3-yyli)-1-bromi-etaania ja 9,3 g (67,5 mmoolia) nikotiinihappometyyliesteriä suspendoidaan 50 ml:aan butan-2-onia ja kuumennetaan 72 tunnin kuluessa sekoittaen kiehumaan. Annetaan jäähtyä, imetään

pois ja kuivataan alennetussa paineessa. Saatu 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-3-metoksikarbonyyli-pyridinium-bromidi sulaa 215-217°:ssa.

Esimerkki 6: 2,5 litran vetoisessa sulfauskolvissa, jossa on sekoitin, tiputussuppilo ja lämpömittari, 302,4 g cis- ja trans-4-hydroksi-1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-piperidii-ni-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrokloridin seosta liuotetaan 800 ml:aan pyridiiniä, jäähdytetään 0° - 5°:seen ja lisätään sekoittaen 0° - 5°:ssa tipoittain 137,4 g metaanisulfonyylikloridia. Sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, lämmitetään 53° - 56°:seen, sekoitetaan 4 tunnin ajan n. 55°:ssa ja annetaan seistä yön yli. Reaktiomassa sekoitetaan asetonin (800 ml) kanssa, imusuodatetaan ja pestään asetonilla. Sitten sekoitetaan asetonitriiliin (500 ml) kanssa, jäähdytetään 5°:seen ja imusuodatetaan uudestaan. Saatu, raaka 1-[2(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyyl-happometyyliesteri sulaa 108-110°:ssa. Se kiteytetään uudelleen asetonista ja se sulaa sitten 109-110°:ssa.

Lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

5 litran vetoisessa, sekoittimella, tiputussuppilolla ja lämpömittarilla varustetussa sekoituspullossa suspendoidaan 641 g (4 moolia) tryptamiinia 1100 ml:aan metanolia ja lisätään tunnin kuluessa tipoittain 757 g (8,8 moolia) akryylihappometyyliesteriä. Sekoitetaan 6 tunnin ajan 50°:ssa ja yön yli huoneenlämpötilassa, haihdutetaan 40°:ssa alennetussa paineessa kuiviin, otetaan 3 l:aan to-lueenia, lisätään 100 g aktiivihiiltä, sekoitetaan 30 minuutin ajan, suodatetaan piimaan läpi ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Saadaan N-[2-(indol-3-yyli)-etyyli]-imino-di(3-propionihappo)dimetyyliesteri punertavana öljynä (oksalaatin sp. 103-104°).

5 litran vetoisessa sulfauspullossa, jossa on sekoitin, lämpömittari ja tiputussuppilo, lisätään sekoittaen 153 g natriummetanolaattia 1000 ml:aan dimetyyliformamidia. Sitteen lisätään tipoittain n. 12 tunnin kuluessa liuos, jossa on 665 g N-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-imino-di(propionihappo)dimetyyliesteriä 680 ml:ssa dimetyyliformamidia, jolloin reaktiolämpötila nousee n. 40°:seen. Sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, tislataan liuotin pois alennetussa paineessa korkeintaan 40°:ssa, kaadetaan seokseen, jossa on 2100 ml 5n-suolahappoa ja 500 ml tolueenia, imusuodatetaan, pestään kylmällä metanolilla ja kuivataan 40°:ssa alennetussa paineessa. Saadaan 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-piperidin-4-oni-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrokloridi tai vast. 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-4-hydroksi-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrokloridi, sp. 185-187°, $R_f = 0,61$ (kloroformi/metanoli 9:1).

6 litran vetoisessa, sekoittimella, lämpömittarilla ja laajalla kumiletkulla liitetyllä 250 ml:n pyöröpullolla varustetussa sulfauskolvissa pannaan 337 g 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-piperidin-4-oni-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrokloridia 3300 ml:aan metanolia. Annetaan jäähtyä sekoittaen -15°:seen ja lisätään 250 ml:n pyöröpullosta 2 tunnin kuluessa -15 - -5°:ssa annoksittain 68 g natriumboorihydridiä. Sekoitetaan tunnin ajan 0°:ssa, tislataan liuotin pois alennetussa paineessa korkeintaan 40°:n hauledämpötilassa, lisätään 1500 ml etikkahappoetyyliesteriä, 1000 ml jäävettä ja 50 ml kyllästettyä kaliumkarbonaattiliuosta ja sekoitetaan 30 minuutin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Saadaan cis- ja trans-1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-4-hydroksi-piperidiini-3-karboksyylihappometyyliesterin seos, $R_f = 0,27$ ja $0,35$ (kloroformi/metanoli 9:1).

Esimerkki 7: Sekoittimella ja lämpömittarilla varustetussa, 1,5 litran vetoisessa sulfauskolvissa liuotetaan 188 g 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteriä sekoittaen 710 ml:aan dikloorimetaania. Lisätään 53 ml metanolia, jäädytetään 10 - 15°:seen ja lisätään hitaasti 144 ml eetteristä suolahappoa (n. 17%:ista p/t). Sekoitetaan 15 minuutin ajan, imusuodatetaan, pestään kaksi kertaa 100 ml:lla dikloorimetaania ja sitten 500 ml:lla dietyylieetteriä ja kuivataan 5 tunnin ajan alennetussa paineessa 50°:ssa. Saadaan 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrokloridi, sp. 210° (haj.), R_f = 0,53 (kloroformi + metanoli + väkevä ammoniakki, 9:1:1).

Esimerkki 8: 2,7 g 1-[2-(5-hydroksi-indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrobromidia suspendoidaan 50 ml:aan asetonia, lisätään 5 g vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,9 g dimetyylisulfaattia, suodatetaan, haihdutetaan suodos kuiviin ja kiteytetään uudelleen dikloorimetaani/dietylieetteristä. Saadaan 1-[2-(5-metoksi-indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri, sp. 157-158°.

Lähtöaine saadaan vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 5 lähdetettäessä 2-(5-hydroksi-indol-3-yyli)-1-bromi-etaanista, joka saadaan käsittelemällä 2-(5-hydroksi-indol-3-yyli)etanoli bromilla ja trifenyylifosfiinilla asetonitriilissä, ja nikotiinihappometyyliesteristä 1-[2-(5-hydroksi-indol-3-yyli)etyyli]-3-metoksikarbonyypyridiniumbromidin kautta.

Esimerkki 9: Suspensioon, jossa on 2,4 g natriumhydridiä (55%:inen mineraaliöljyssä oleva suspensio) 50 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään tipoittain liuos, jossa on

14,22 g (0,05 moolia) 2-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-aminometyyli-penta-2,4-dieeni-karboksyylihappometyyliesteriä 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, ja sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Haihdutetaan alennetussa paineessa n. 70 ml:aan, lisätään 150 ml vettä ja ravistellaan kolme kertaa dikloorimetaanin kanssa (kulloinkin 100 ml). Orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja liuotin haihdutetaan pois. Jäännös liuotetaan metanoliin ja siihen lisätään metanolista suolahappoa. Dietyylieetterin lisäyksen jälkeen jäähtyessä kiteytyy 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrokloridi, sp. 208-209°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Hyvin sekoitettua liuosta, jossa on 31,5 g (0,25 moolia) 2-metyyli-penta-2,4-dieeni-karboksyylihappometyyliesteriä (valmistus: J.L. Belletire ja D.R. Walley: Tetrahedron Letters 1983, 1475), 44,5 g N-bromisukkinimidiä ja 200 mg atsobisisobutyronitriiliä 200 ml:ssa tetrakloorimetaania, kuumennetaan 12 tunnin ajan palautusjäähdyttäen, jolloin liuosta säteilytetään 200 W:n lampulla. Jäähtymisen jälkeen suodatetaan eroon saostuneesta sukkinimidistä, suodatusjäännös pestään 2x 30 ml:lla hiilitetrakloridia, uuteaan yhdistetyt orgaaniset faasit natriumkarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan liuotin pois tyhjössä. Saadaan 2-bromimetyyli-penta-2,4-dieeni-karboksyylihappometyyliesteri oranssinpunaishana öljynä. Liuosta, jossa on 16 g 1-amino-2-(indol-3-yyli)-etaania, 20,5 g (0,1 moolia) 2-bromimetyyli-penta-2,4-dieeni-karboksyylihappometyyliesteriä ja 39 g N-etyyli-N,n-di-isopropyyli-amiinia 500 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitetaan typpiämosfäärissä 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Haihdutetaan alennetussa paineessa n. 250 ml:aan, lisätään 500 ml vettä ja ravistellaan kolme kertaa dikloorimetaanin (kulloinkin 250 ml) kanssa. Orgaa-

niset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Puhdistamalla kromatografisesti piihappogeelillä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etyyliasettaattia (9:1) saadaan 2-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-aminometyyli-penta-2,4-dieeni-karboksyylihappometyyliesteri keltaisena öljynä.

Esimerkki 10: Kiehuvaan liuokseen, jossa on 4,32 g (40 mmoolia) fenyylihydratsiinia 110 ml:ssa metanolia ja 10 ml:ssa vettä, lisätään liuos, jossa on 8,45 g (40 mmoolia) 4-[1-(3-metoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydro)-pyridyyli]-butanaalia 50 ml:ssa metanolia, ja kuumennetaan 20 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Liuotin haihdutetaan pois tyhjössä, jäännös liuotetaan kuumaan 0,5%:iseen suolahappoliuokseen ja suodatetaan aktiivihiilen (1 g) läpi. Liuos konsentroidaan ja jäännös kiteytetään etanoli/dietyylieetteristä. Näin saadaan 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrokloridi, sp. 208-209° (haj.).

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

15,5 g 4-kloori-1,1-dimetoksi-butaania, 22,2 g 1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrobromidia (guvakoliini-hydrobromidi) ja 39 g N-etyyli-N,N-di-isopropyyli-amiinia liuotetaan tyypiatmosfäärissä 750 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitetaan 16 tunnin ajan 50°:ssa. Haihdutetaan alennetussa paineessa n. 300 ml:aan, lisätään 500 ml vettä ja ravistellaan kolme kertaa dikloorimetäänin (kulloinkin 250 ml) kanssa. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä. Näin saadaan 4-[1-(3-metoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydro)-pyridyyli]-1,1-dimetoksi-butaani keltaisena öljynä.

Liuokseen, jossa on 18 g (70 mmoolia) 4-[1-(3-metoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydro)-pyridyyli]-1,1-dimetoksi-bu-

taania 200 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään 100 g piihapogeeliä, joka on impregnoitu julkaisun J.M. Conia et al., *Synthesis* 1978, s. 63 mukaisesti 10%:isella vesipitoisella oksaalihapolla, ja suspensiota sekoitetaan 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Suodattamisen jälkeen pestään 5%:isella vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella, orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Näin saadaan 4-[1-(3-metoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydro)-pyridyyli]-butanaali keltaisena öljynä.

Esimerkki 11: Liuokseen, jossa on 6 g (20 mmoolia) 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksylihappoetyyliesteriä 100 ml:ssa metanolia, lisätään 2,5 ml konsentroitua rikkihappoa ja kuumennetaan 16 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Jäähdytymisen jälkeen liuotin haihdutetaan tyhjössä, jäännös otetaan 50 ml:aan vettä ja käsitellään kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Nyt neutraali liuos uutetaan kolme kertaa 100 ml:lla dikloorimetaania, yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Saadaan 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksylihappoetyyliesteri, joka muunnetaan käsittelemällä metanolisella bromivetyhapolla hydrobromidiksi, sp. 215-218°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavasti:

320,4 g (2 moolia) tryptamiinia suspendoidaan 600 ml:aan etanolia ja siihen lisätään tunnin kuluessa tipoittein 448,0 g (4,4 moolia) akryylihappoetyyliesteriä. Annetaan sekoittua 6 tunnin ajan 50°:ssa ja yön yli huoneenlämpötilassa, haihdutetaan 40°:ssa alennetussa paineessa kuiviin, otetaan 1,5 l:aan tolueenia, lisätään 50 g aktiivihiihtä, annetaan sekoittua 30 minuutin ajan, suodatetaan piimaan läpi ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Saadaan N-[2-(1H-indol-3-yyli)etyyli]-imino-di(3-propionihappo)dietyyliesteri punertavana öljynä.

153 g natriumetanolaattia liuotetaan sekoittaen 1000 ml:aan dimetyyliformamidia. Sitten lisätään tipoittain 90 minuutin kuluessa liuos, jossa on 721 g (2 moolia) [N-2-(indol-3-yyli)etyyli]-imino-di(3-propionihappo)dietyyli-esteriä 680 ml:ssa dimetyyliformamidia, lämmitetään 40°:seen, annetaan sekoittua 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa ja tislataan liuotin pois 40°:ssa alennetussa paineessa. Jäännös kaadetaan 20 - 35°:ssa seokseen, jossa on 2100 ml 5n-suolahappoa ja 500 ml tolueenia. Saostunut 4-hydroksi-1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksylihapoetyyli-esteri-hydrokloridi tai vast. 1-[2-(1H-indol-3-yyli)etyyli]-piperidin-4-oni-3-karboksylihapoetyyli-esteri-hydrokloridi imusuodatetaan, pestään kylmällä metanolilla ja kuivataan alennetussa paineessa 40°:ssa. Se sulaa 170-173° (haj.).

5 litran vetoisessa, sekoittimella, lämpömittarilla ja laajan kumiletkun kautta liitetyllä 250 ml:n pyöröpullolla varustetussa sulfauspullossa pannaan 294 g 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-piperidin-4-oni-3-karboksylihapoetyyli-esteri-hydrokloridia 2750 ml:aan metanolia. Annetaan jäähtyä sekoittaen -15°:seen ja lisätään 250 ml:n pyöröpullosta 2 tunnin kuluessa -15 - -5°:ssa annoksittain 56,7 g natriumboorihydridiä. Sekoitetaan tunnin ajan 0°:ssa, tislataan liuotin pois alennetussa paineessa korkeintaan 40°:n haudelämpötilassa, lisätään 1250 ml etikkahappoetyyli-esteriä, 800 ml jäävettä ja 50 ml kyllästettyä kalium-karbonaattiliuosta ja sekoitetaan 30 minuutin ajan. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuivin alennetussa paineessa. Saadaan cis- ja trans-1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-4-hydroksi-piperidiini-3-karboksylihapoetyyli-esteri, joka voidaan käyttää ilman lisäpuhdistusta.

2,5 litran vetoisessa, sekoittimella, tiputussuppilolla ja lämpömittarilla varustetussa sulfauskolvissa liuotetaan

237,5 g cis- ja trans-1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-4-hydroksi-piperidiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri-hydrokloridin seosta 600 ml:aan pyridiiniä, jäädytetään 0 - 5°:seen ja lisätään sekoittaen 0 - 5°:ssa tipoittain 103,1 g metaanisulfonyylikloridia. Sekoitetaan 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, lämmitetään 53 - 56°:seen, annetaan sekoittua 4 tunnin ajan n. 55°:ssa ja annetaan seistä yön yli. Reaktiomassa sekoitetaan asetonin (800 ml) kanssa, imusuodatetaan ja pestään asetonilla. Sitten lisätään 500 ml asetonitriiliä, jäädytetään 5°:seen ja imusuodatetaan uudestaan. Saatu raaka 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 151-155°, voidaan käyttää edelleen ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 12: Liuokseen, jossa on 10 g (0,04 moolia) 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihapponitriiliä 200 ml:ssa 95%:ista metanolia, lisätään 4 ml konsentroitua rikkihappoa ja kuumennetaan 16 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Jäähdytymisen jälkeen haihdutetaan alennetussa paineessa 50 ml:aan, jäänös jaetaan 200 ml:aan dikloorimetaania ja 100 ml:aan vettä ja neutraloidaan kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoista faasia ravistellaan vielä kerran dikloorimetaanin (100 ml) kanssa. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Puhdistamalla kromatografisesti 400 g:lla piihappogeeliä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etyyliasettaattia (9:1) saadaan dietyylieetteri/n-heksaanista suoritettun kiteyttämisen jälkeen 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappoetyyliesteri, sp. 75-77°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

22,4 g 1-bromi-2-(3-indolyyli)-etaania (0,1 moolia), 10,8 g 1,2,5,6-tetrahydropyridiini-3-karboksyylihapponitriiliä

ja 20 g N-etyyli-N,N-di-isopropyli-amiinia liuotetaan typpiatmosfäärissä 450 ml dimetyyliformamidia ja sekoitetaan 16 tunnin ajan. Sitten haihdutetaan alennetussa paineessa 150 ml:aan, lisätään 500 ml vettä ja ravistellaan kolme kertaa dikloorimetaanin (kulloinkin 150 ml) kanssa. Orgaaniset faasit yhdistetään ja ravistellaan kolme kertaa n-suolahapon (kulloinkin 75 ml) kanssa. Vesipitoiset faasit yhdistetään, tehdään 40%:isella natriumhydroksidilla emäksiseksi ja ravistellaan uudestaan kolme kertaa dikloorimetaanin (kulloinkin 100 ml) kanssa. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan kuiviin. Näin saadaan 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylisälinen keltaisena öljynä, hydrokloridin sp.

Esimerkki 13: Liuokseen, jossa on 15,36 g (60 mmoolia) 3-hydroksimetyyli-1-[2-(1H-indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiiniä 1000 ml:ssa metanolia, lisätään jäähdyttäen annoksittain 15 g natriumsyanidia, 150 g aktivoitua mangaanidioksidia sekä 6 ml jääetikkaa ja suspensiota sekoitetaan typpiatmosfäärissä 18 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Suodattamisen jälkeen suodos haihdutetaan kuiviin, jäännös otetaan 300 ml:aan metyleenikloridia ja tämä liuos uutetaan kolme kertaa kulloinkin 100 ml:lla vettä. Puhdistamalla kromatografisesti 500 g:lla piihappogeeliä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etyyliasetattia (9:1) saadaan dietyylieetteri/n-heksaanista suoritettua kiteytyksen jälkeen 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylisälinen, sp. 76-77°.

Esimerkki 14: Typpiatmosfäärissä liuotetaan annoksittain 4,82 g metallista natriumia 60 ml:aan kuivaa metanolia, tähän liuokseen lisätään 100 ml dimetyyliformamidia, 10 g kupari(I)-jodidia ja 7,26 g (0,02 moolia) 1-[2-(5-bromi-indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylisälinen ja kuumennetaan 16 tunnin ajan

130°:seen. Jäähdyttämisen ja suodattamisen jälkeen lisätään 300 ml etyyliasetaattia ja uutetaan kolme kertaa kulloinkin 150 ml:lla vettä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan. Puhdistamalla kromatografisesti 300 g:lla piihappogeeliä käyttämällä ajoaineena tolueeni/etyyliasetaattia (9:1) saadaan dikloorimetani/dietyylieetteristä suoritettua kiteytyksen jälkeen 1-[2-(5-metoksi-indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri, sp. 157-158°.

Lähtöaine voidaan valmistaa vastaavalla tavalla kuin esimerkissä 5 lähdetessä 2-(5-bromi-indol-3-yyli)-1-bromietaanista, joka saadaan käsittelemällä 2-(5-bromi-indol-3-yyli)etanoli bromilla ja trifenyylifosfiinilla asetonitrilissä, ja nikotiini-happometyyliesteristä 1-[2-(5-bromi-indol-3-yyli)etyyli]-3-metoksikarbonyyli-pyridinium-bromidin kautta.

Esimerkki 15: Liuokseen, jossa on 7,66 g (25 mmoolia) 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridia 150 ml:ssa metanolia, lisätään 1 ml konsentroitua rikkihappoa ja kuumennetaan 4 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Jäähdyttämisen jälkeen liuos haihdutetaan tyhjöissä, jäännökseen lisätään 100 ml dikloorimetania ja 100 ml vettä ja neutraloidaan vesipitoisella natriumkarbonaattiliuoksella. Vesipitoinen faasi erotetaan ja uutetaan uudestaan 3 kertaa kulloinkin 50 ml:lla dikloorimetania. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Esimerkin 3 mukaisesti saadaan metanolisella bromivetyhapolla (4n) 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteri-hydrobromidi, sp. 215-218°.

Lähtöaine voidaan valmistaa esim. seuraavasti:

Liukukseen, jossa on 12,8 g (0,05 moolia) 3-hydroksimetyyli-1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiiniä 150 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään liuos, jossa on 2,5 g natriumhydroksidia 80 ml:ssa vettä ja 40 g nikkeliperoksiditrihydraattia ja sekoitetaan 8 tunnin ajan typpi-atmosfäärissä 50°:ssa. Jäähdytymisen jälkeen liuos suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä n. 100 ml:aan. Uutetaan kolme kertaa kulloinkin 70 ml:lla dikloorietaania, minkä jälkeen vesipitoinen faasi tehdään happamaksi 1n suolahapolla ja ravistellaan uudestaan kolme kertaa dikloorimeetaanin (kulloinkin 100 ml) kanssa. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin päällä ja haihdutetaan tyhjössä. Lisäämällä metanolista suolahappoa ja jäähdyttämällä saadaan 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappo-hydrokloridi, sp. 170-171°.

Esimerkki 16:

Tabletit, jotka sisältävät 50 mg 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappo-metyyliesteriä tai vast. sen hydrokloridia, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 tablettia)

Vaikuttavaa ainetta	500,0 g
laktoosia	500,0 g
perunatärkkelystä	352,0 g
gelatiinia	8,0 g
talkkia	60,0 g
magnesiumstearaattia	10,0 g
piidioksidia (korkeadisperssiä)	20,0 g
etanolia	q.s.

Vaikuttava aine sekoitetaan laktoosin ja perunatärkkelyksen (292 g) kanssa, seos kostutetaan gelatiinin alkoholi-

sella liuoksella ja granuloidaan seulan läpi. Kuivattamisen jälkeen loput perunatärkkelyksestä, talkki, magnesiumstearaatti ja korkeadisperssi piidioksidi sekoitetaan tähän ja seos puristetaan tableteiksi, jotka painavat 145,0 mg ja joissa on 50,0 mg vaikuttavaa ainetta ja jotka voidaan tarvittaessa varustaa osaurilla annostelun hienompaa sovittamista varten.

Esimerkki 17: Lakkatabletit, jotka sisältävät 100 mg 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksyylihappometyyliesteriä, voidaan valmistaa seuraavasti:

Koostumus (1000 tablettia)

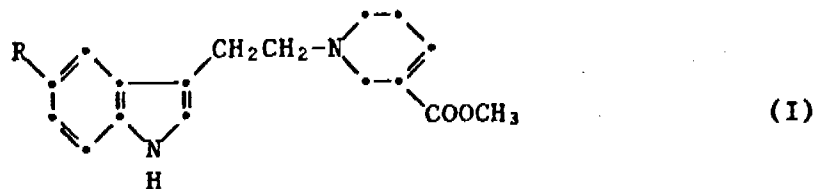
vaikuttavaa ainetta	100,00 g
laktoosia	100,00 g
maissitärkkelystä	70,00 g
talkkia	8,50 g
kalsiumstearaattia	1,50 g
hydroksipropyli-metyyliselluloosaa	2,36 g
sellakkaa	0,64 g
vettä	q.s.
metyleenikloridia	q.s.

Vaikuttava aine, laktoosi ja 40 g maissitärkkelystä sekoitetaan keskenään ja kostutetaan liisterillä, joka on valmistettu 15 g:sta maissitärkkelystä ja vedestä (kuumenteen), ja granuloidaan. Granulaatti kuivataan, lisätään loput maissitärkkelyksestä, talkki ja kalsiumstearaatti ja sekoitetaan granulaatin kanssa. Seos puristetaan tableteiksi (paino: 280 mg) ja nämä lakataan hydroksipropyli-metyyliselluloosan ja sellakan metyleenikloridissa olevalla liuoksella. Lakkatablettien loppupaino: 283 mg.

Esimerkki 18: Vastaavalla tavalla kuin esimerkeissä 16 ja 17 voidaan valmistaa myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät jotakin toista esimerkkien 1 - 15 mukaista kaavan I yhdistettä.

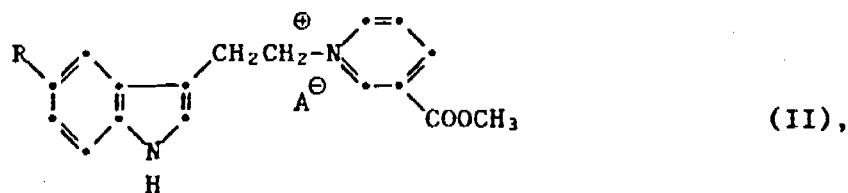
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien kaavan I



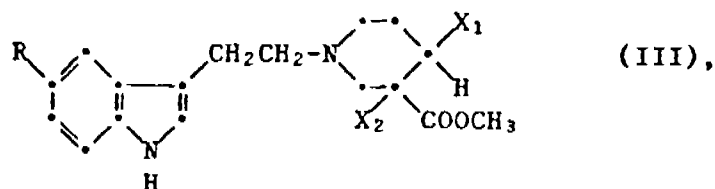
mukaisten 1-(3-indolyyli)-tetrahydropyridiinien ja niiden suolojen valmistamiseksi, missä kaavassa R merkitsee vetyä tai metoksia, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan II



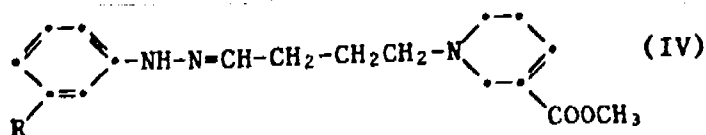
mukaisessa yhdisteessä, jossa $A^{\ominus}$ merkitsee happoanionia, pelkistetään ylimääräiset kaksoissidokset yksinkertaisiksi sidoksiksi, tai

b) kaavan III



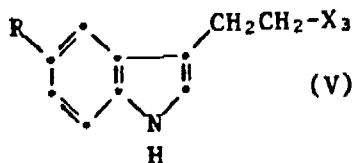
mukaisesta yhdisteestä, jossa toinen tähteistä X_1 ja X_2 merkitsee vetyä ja toinen merkitsee lohkaistavaa ryhmää, tai sen suolasta, lohkaistaan X_1 ja X_2 muodostamalla kaksoissidos, tai

c) kaavan IV

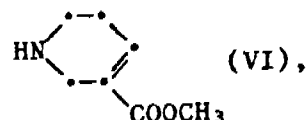


mukainen yhdiste tai sen suola syklisoidaan vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, tai

d) kaavojen V ja VI

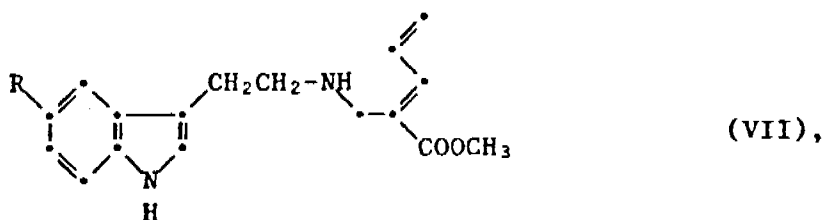


ja



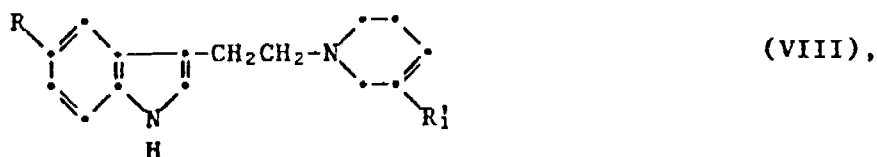
mukaiset yhdisteet, joissa X_3 merkitsee nukleofugista lähtöryhmää, tai niiden suolat saatetaan reagoimaan keskenään, tai

e) kaavan VII



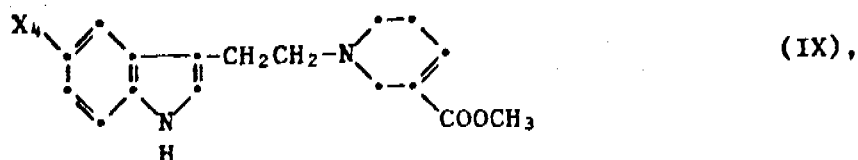
mukainen yhdiste tai sen suola syklisoidaan, tai

f) kaavan VIII



mukaisessa yhdisteessä, jossa R_1' merkitsee metoksykarbonyyliksi muunnettavaa tähdettä, tai sen suolassa, muunnetaan R_1' metoksykarbonyyliksi, tai

g) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R on metoksi, kaavan IX



mukaisessa yhdisteessä, jossa X_4 merkitsee metoksiksi muunnettavaa tai metoksiin vaihdettavaa tähdettä, muunnetaan X_4 metoksiksi tai vaihdetaan metoksiksi ja haluttaessa muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava yhdiste joksikin toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, erotetaan menetelmän mukaisesti saatava isomeeriseos komponentteikseen ja/tai muunnetaan menetelmän mukaisesti saatava vapaa yhdiste suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatava suola vapaaksi yhdisteeksi tai joksikin toiseksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 1-[2-(indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridiini-3-karboksylihappometyyliesteri tai sen happoadditiosuola.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan 1-[2-(5-metoksi-indol-3-yyli)etyyli]-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-3-karboksylihappometyyliesteri tai sen happoadditiosuola.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että valmistetaan yhdiste, joka saadaan jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukaisesti, hydrokloridin tai hydrobromidin muodossa.