



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **301979**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ C 07 D 401/06, 413/06

Patentstyret

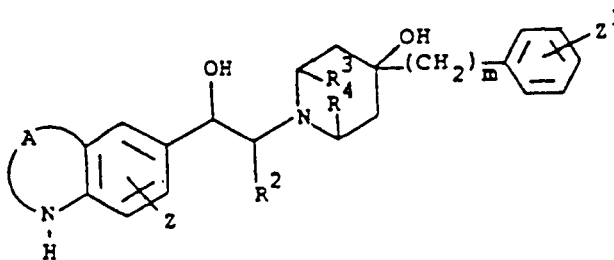
(21) Søknadsnr	924310	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	04.03.91, PCT/US91/01470
(22) Inng. dag	09.11.92	(85) Videreføringsdag	09.11.92
(24) Løpedag	04.03.91	(30) Prioritet	10.05.90, US, 522332
(41) Alm. tilgj.	09.11.92		
(45) Meddelt dato	05.01.98		

(73) Patenthaver	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, US
(72) Oppfinner	Bertrand Leo Chenard, Waterford, CT, US
(74) Fullmektig	Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) **Benevnelse** **Analogifremgangsmåte for fremstilling av neurobeskyttende indolon- og beslektede derivater**

(56) **Anførte publikasjoner** EP A 351282

(57) **Sammendrag** 5-(1-hydroksy-2-piperidinopropyl)-2(1H,3H)-indolon-derivater og analoger; farmasøytiske blandinger derav; fremgangsmåter for behandling av CNS-forstyrrelser med disse; og mellomprodukter som er anvendelige ved fremstillingen av forbindelsene.



5



15



alkyl;

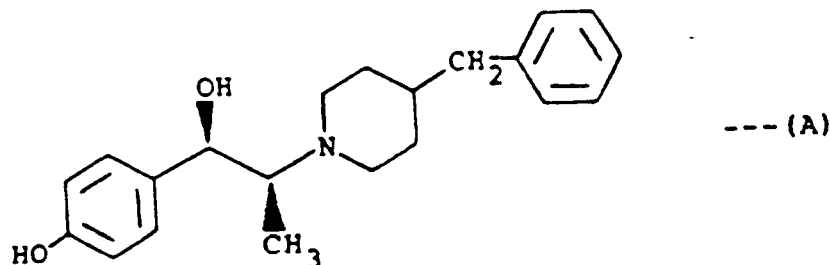
25

30

Denne forbindelse kan anvendes ved behandling av slag, traumatisk hjerneskade eller CNS degenerative sykdommer såsom Alzheimers sykdom, senil dementia av Alzheimerstypen, Huntingtons sykdom og Parkinsons sykdom; og bestemte

mellomprodukter for denne.

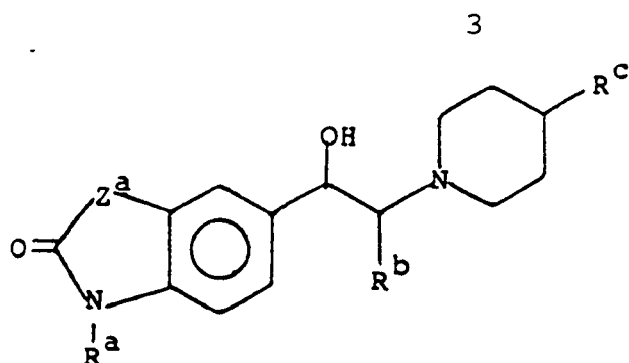
Ifenprodil er en racemisk, såkalt dl-erythro forbindelse med den relative stereokjemiske formel



15 som markdesføres som et hypotensivt middel, en anvendelse det deler med en rekke nærbeslektede analoger; Carron et al., U.S. Patent 3,509,164; Carron et al., Drug Res., v. 21, pp. 1992-1999 (1971). Ifenprodil er også vist å ha antiischemiske og eksitatoriske aminosyrereseptorblokkerende aktivitet; Gotti et al., J. Pharm. Exp. Therap., v. 247, pp. 1211-21 (1988); Carter et al., loc. cit., pp. 1222-32 (1988). Se også publisert Europeisk Patentsøknad 322.361 og Fransk Patent 2546166. Et mål som i det vesentlige oppfylles av foreliggende oppfinnelse har vært å finne forbindelser som har slik neurobeskyttende virkning i godt mål, og samtidig har nedsatt eller ingen nevneverdig hypotensiv virkning.

25 Visse strukturelt beslektede 1-fenyl-3-(4-aryl-4-acyl-oksypiperidino)-1-propanoler er også rapportert å være anvendelige som analgetica, U.S. Patent 3.294.804; og 1-[4-(amino- og hydrokso-alkyl)fenyl]-2-(4-hydrokso-4-tolyl-piperazino)-1-alkanoler og alkanoner er blitt rapportert å ha analgetisk, antihypertensiv, psykotropisk eller antiinflammatorisk aktivitet, Japansk Patentsøknad 53-02.474 (CA 89:43498y; Derwent Abs. 14858A), 53-59.675 (CA 89:146938w; Derwent Abs. 48671A) og 76.118.772 (CA 86:189738m).

35 Mer nylig er det i publisert Europeisk Patentsøknad nr. 351.282 rapportert forbindelser som innbefatter sådanne med formelen

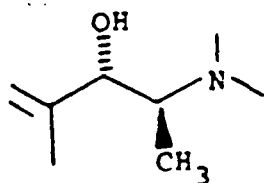


hvor R^a og R^b er hver uavhengig hydrogen eller (C_1-C_4) alkyl, R^c er benzyl, fenoksy, benzyloksy eller fenoksymetyl, og Z^a er CH_2 , $C(CH_3)_2$ eller CH_2CH_2 , som har neurobeskyttende aktivitet.

Det er også beskrevet aminoketon- og aminoalkohol-derivater av benzoksazolinon og deres adrenergiske og antihypertensive egenskaper i European Journal of Medicinal Chemistry, 25, 361-368, (1990), C.A. 113:191213f.

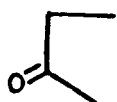
Nomenklaturen som er vist her er generelt fra Rigaudy et al., IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, 1979 Edition, Pergamon Press, New York. 2(1H,3H)-indoloner kalles alternativt oksindoler.

De foretrukne forbindelser fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse har generelt R^2 som hydrogen eller metyl, helst som metyl, har relativ stereokjemi i 1-hydroksypropylsidekjeden vist som

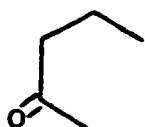


og er spesifisert enten som $(1S^*, 2S^*)$ eller $(1R^*, 2R^*)$.

De foretrukne betydninger av A er generelt



(danner en 2(1H,3H)-indolon eller oksindol);



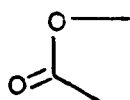
(danner en 3,4-dihydro-2(1H)-kinolon);



(danner en indol);

5

og

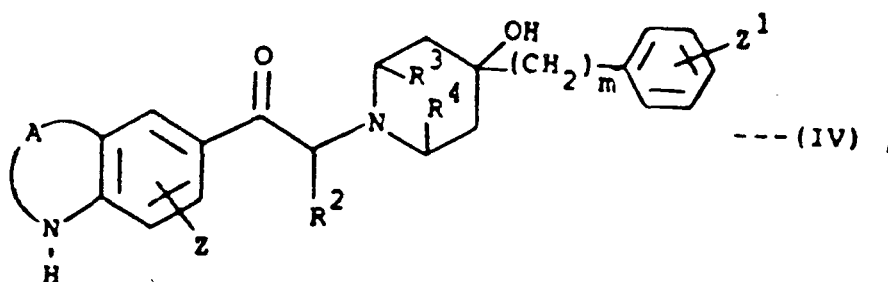


(danner en 2(3H)-benzoksazon).

10

De innledningsvis nevnte forbindelser med formel (I) fremstilles ifølge oppfinnelsen ved reduksjon av en forbindelse med formelen

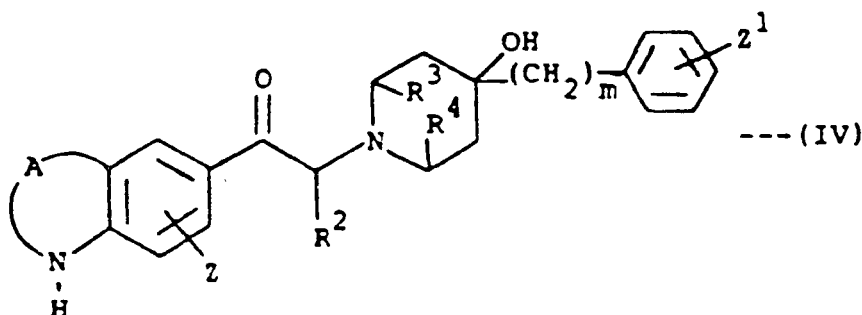
15



20

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også et mellomprodukt med formelen

25



30

hvor de variable grupper er som definert forut.

Gjennom foreliggende oppfinnelse muliggjøres farmasøytiske blandinger omfattende en forbindelse med formelen (I) og en fremgangsmåte for behandling av slag, traumatisk hjerne-skade eller CNS degenerativ sykdom med en forbindelse med formelen (I).

35

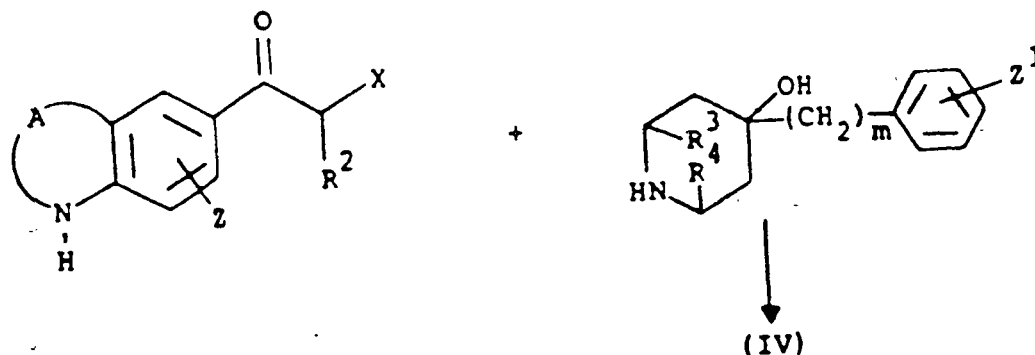
Utrykket "farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter" er ment å innbefatte, men er ikke begrenset til slike salter som

hydroklorider, hydrobromider, hydroiodider, nitrater, hydrogensulfater, dihydrogenfosfatet, mesylatet, malatet og succinatet. Slike salter fremstilles lett ved å omsette den fri baseform av forbindelsen (I) med en tilsvarende syre, normalt en molarekvivalent, og i et løsningsmiddel. Slike salter som ikke faller direkte ut isoleres i alminnelighet ved fordamping av løsningsmiddelet og/eller tilsetning av et ikke-løsningsmiddel. Det skal bemerkes at slike forbindelser med formel (I) og (IV) som i den sentrale del av molekylet er 1-alkanoler, har et asymmetrisk C-1 karbon, men slike hvori R er forskjellig fra hydrogen har et andre asymmetrisk senter ved C-2 karbonet i alkanolen. På lignende måte foreligger i slike forbindelser med formel (IV), som er alkanoler hvori R er forskjellig fra hydrogen, et C-2 asymmetrisk karbon. Det vil derfor være klart for en fagmann innenfor organisk kjemi, at slike forbindelser kan oppløses i optiske isomerer som viser like stor, men motsatt rotasjon av planpolarisert lys. F.eks. oppløses alle disse forbindelser potensielt ved fraksjonert krystallisering av deres diastereomere addisjonssalter med en optisk aktiv syre som eksemplifisert nedenunder. Alkoholene kan også oppløses ved kromatografi eller fraksjonert krystallisasjon av estere eller uretaner som oppstår ved omsetning ved aktiverte former av optisk aktive syrer eller med optisk aktive iso-cyanater som også er eksemplifisert nedenunder. Således bør den foreliggende oppfinnelse ikke anses som begrenset til de racemiske former av de foreliggende forbindelser.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Forbindelsene i den foreliggende oppfinnelse som har formelene (I) definert ovenfor er lette å fremstille.

Forløperketonene fremstilles generelt ved nukleofil substitusjon med et tilsvarende substituert 2-halogen, 2-alkansulfonyloksy- eller 2-arylsulfonyloksy-1-alkanon med et tilsvarende substituert piperidinderivat, f.eks.,



hvori X typisk er klor, brom, mesyloksy eller tosyloksy. Denne
 reaksjonen utføres under betingelser som er typiske for
 nukleofile substitusjoner generelt. Når de to reaktanter er
 omtrent like tilgjengelige, kan nær hovedsakelig molare
 ekvivalenter brukes, selvom når én er lettere tilgjengelig,
 foretrekkes det å anvende denne i overskudd, for å tvinge
 denne bimolekylære reaksjonen til avslutning på en kortere
 tid. Reaksjonen utføres generelt i nærvær av minst en
 molekvivalent av en base, piperidinderivatet derav, hvis det
 er lett tilgjengelig, men oftere et tertiært amin som er minst
 sammenlignbart i basestyrke med det nukleofile piperidin, og i
 et reaksjonsinert løsningsmiddel såsom etanol. Om ønsket
 katalyseres reaksjonen ved tilsetning av opp til én mol-
 ekvivalent eller mer av et iodidsalt (f.eks. NaJ, KJ).
 Temperaturen er ikke kritisk, men vil generelt være noe høyere
 for å tvinge reaksjonen til avslutning i løpet av et kortere
 tidsrom, men ikke så høy at det fører til utillatelig
 spaltning. En temperatur i området 50-120°C er generelt
 tilfredstillende. Temperaturen er gjerne tilbakeførs-
 temperaturen til reaksjonsblandingen.

Som brukt i det foregående avsnitt og ellers heri viser
 uttrykket "reaksjonsinert løsningsmiddel" til ethvert
 løsningsmiddel som ikke reagerer med utgangsmaterialer,
 reagenser, mellomprodukter eller produkter på en måte som
 uheldig påvirker utbyttet av det ønskede produkt.

De resulterende ketonmellomprodukter overføres lett i
 tilsvarende alkoholer ved vanlig reduksjon med NaBH₄, normalt
 i overskudd, i et protisk løsningsmiddel såsom metanol eller
 etanol, generelt ved en temperatur i området ca 15-45°C.

Utgangsmaterialene og reagensene som kreves for syntesen av forbindelsene i foreliggende oppfinnelse er lett tilgjengelige, enten å få kjøpt, i følge litteratur metoder, eller ved metoder som er eksemplifisert i fremstillingen

5 nedenunder.

De foreliggende forbindelser med formel (I) har selektiv neurobeskyttende aktivitet som skyldes deres antiischemiske aktivitet og evne til å blokkere eksitatoriske aminosyre-reseptorer, men har samtidig generelt nedsatt eller ingen

10 nevneverdig hypotensiv aktivitet. Den antiischemiske aktivitet av de foreliggende forbindelser bestemmes i følge en eller flere av fremgangsmåtene som er tidligere detaljert beskrevet av Gotti et al. og Carter et al. referert ovenfor, eller ved lignende metoder. Evnen til forbindelsene i den foreliggende

15 oppfinnelse til å blokkere eksitatoriske aminosyrereseptorer påvises ved deres evne til å blokkere N-metyl-D-aspartinsyre-induserte (NMDA) økninger av cGMP i neonatal rottelillehjerner i følge den følgende fremgangsmåte. Lillehjerner fra ti 8-14 dager Wistarrotter skjæres raskt ut og plasseres i 4°C

20 Krebs/bikarbonatbuffer, pH 7,4 og hakkes opp i 0,5 mm x 0,5 mm snitt ved bruk av en McIlvain tissue chopper (The Nickle Laboratory Engineering Co., Gomshall, Surrey, England). De resulterende stykker av lillehjerne overføres til 100 ml av Krebs/bikarbonatbuffer ved 37°C som ekvilibrerer kontinuerlig

25 med 95:5 O₂/CO₂. Lille-hjernestykkene inkuberes på slik måte i 90 minutter med tre utskifninger av bufferen. Bufferen dekanteres deretter, vevet sentrifugeres (1 minutt, 3200 o.p.m.), og vevet gjenoppslemmes i 20 ml Krebs/bikarbonatbuffer. Så fjernes 250 µl alikvoter (ca 2 mg) og plasseres 1,5 ml

30 mikrofugerør. Til disse rør settes 10 µl av forbindelsen som undersøkes fra en stamløsning etterfulgt, etter en 10 minutters inkuberingsperiode, av 10 µl av en 2,5 mM løsning av NMDA for å oppstarte reaksjonen. NMDA sluttkonsentrasjonen er 100 µM. Kontroller tilsettes ikke NMDA. Rørene inkuberes i 1

35 minutt ved 37°C i et rystevannbad og deretter tilsettes 750 µl av en 50 mM Tris-Cl, 5mM EDTA løsning for å stoppe reaksjonen. Rørene plasseres umiddelbart i et kokende vannbad for 5

minutter. Inneholdet i hvert rør ultralydbehandles så i 15 sekunder ved å bruke et probe-ultralydbehandlingsett på energinivå 3. 10 mikroliter fjernes, og proteinet bestemmes ved metoden til Lowry, Anal. Biochem. 100:201-220 (1979).

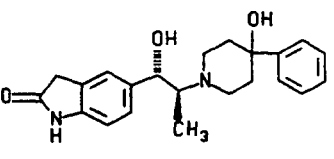
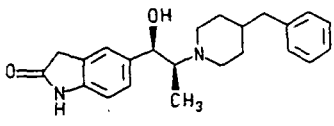
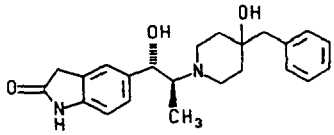
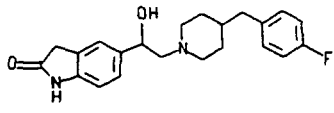
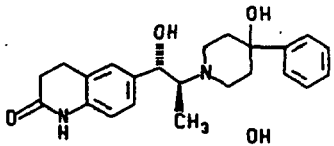
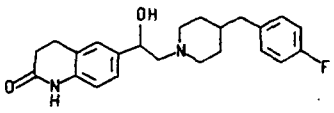
5 Rørene sentrifugeres deretter (5 min., 10.000 xg), 100 µl av supernatanten fjernes, og nivået av syklisk GMP (cGMP) måles ved bruk av en New England Nuclear (Boston, Massachusetts) cGMP RIA måling i følge leverandørens metode. Dataene
10 rapporteres som pmole cGMP frembrakt per mg protein. Uønsket hypotensiv aktivitet bestemmes også ved kjente metoder, f.eks. i følge fremgangsmåtene til Carron et al., som også er sitert ovenfor.

Slike selektive neurobeskyttende antiischemiske og eksitatoriske aminosyreblokkeringsaktiviteter viser den
15 verdifulle anvendelighet av de foreliggende oppfinnelser ved behandling av slag, traumatisk hjerneskade og degenerative CNS (sentralnervesystem) sykdommer såsom Alzheimers sykdom, senil dementia av Alzheimers type, Parkinsons sykdom og Huntingtons sykdom; uten nevneverdig potensiale for et samtidig uheldig
20 fall i blodtrykk. I den systemiske behandling av slike sykdommer med neurobeskyttende mengde av forbindelser med formelen (I), er dosen typisk fra ca 0,02 til 10 mg per kg per dag (1-500 mg per dag hos et typisk menneske som veier 50 kg) i enkelt- eller oppdelte doser, uavhengig av administrerings-
25 veien. Avhengig av den anvendte forbindelse og den enkelte sykdom, kan selvfølgelig doser utenfor dette området foreskrives av behandlende lege. Den orale administreringsvei foretrekkes i alminnelighet. Hvis imidlertid pasienten er ute av stand til å svelge, eller oral absorpsjon ellers er
30 påvirket, vil den foretrukne administreringsvei være parenteral (i.m., i.v.) eller topisk.

Forbindelsene fremstilt i den foreliggende oppfinnelse gis generelt i form av farmasøytiske blandinger omfattende minst en av forbindelsene med formel (I), sammen med en
35 farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel. Slike blandinger formuleres generelt på vanlig måte ved å bruke faste eller flytende bærere eller fortynningsmidler etter

behov avhengig av den ønskede administrering; for oral administrering i form av tabletter, hard eller myk gelatinkapsler, suspensjoner, granulater, pulvere og lign.; for parenteral administrering i form av injeserbare løsninger eller suspensjoner og lign.; og for topisk administrering i form av løsninger, lotioner, kremer, salver og lign.

Tabell I nedenunder oppfører sammenlignende forsøksdata for representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse med representative forbindelser fra motholdet EP-A-351282. Tabellen viser at forbindelsene i den foreliggende oppfinnelse har høyere IC_{50} -verdier i den α_1 -adrenergene affinitetsmåling. Dette resultat betyr at forbindelsene i den foreliggende søknad har vesentlig nedsatte antihypertensive egenskaper. Dette er en uventet egenskap som skiller forbindelsene i den foreliggende oppfinnelse fra forbindelsene i motholdet EP-A-351282.

TABELL I					
α_1 -ADRENERGEN AFFINITET VED [3H] PRAZOSINBINDING					
Forbindelser i den foreliggende oppfinnelse			Forbindelser fra EP-A-351282		
Eks. nr.	Forbindelse	IC_{50}	Eks. nr.	Forbindelse	IC_{50}
3		9,9	8		0,033
2		>10	6		0,182
12		7,2	20		0,190

Tabell II nedenunder viser biologiske forsøksdata for et representativt utvalg av forbindelser. To atskilte målinger er oppført, "cGMP"-målingen er in vitro-målingen som er beskrevet forut, mens "cellekultur-neurodegenerering"-målingen er en ytterligere måling som ble brukt av oppfinnerne for å prøve ut forbindelsen for den angitte anvendelse. "cGMP"-målingen er ufullstendig, mens "cellekultur-neurodegenererings-" (CCN)-målingen er fullstendig. CCN-målingsforsøkene for den samme anvendelse ble oppstilt fordi cellekulturmodellen gir en mer fokusert metode til å plukke ut og fastslå neurobeskyttende midler (f.eks. NMDA antagonister). En forsøksforklaring er knyttet til data-tabellen som beskriver CCN-målemetoden.

Tabell II

IC ₅₀ (μM) eller % inhibering ved 1 μM		
Forbindelse fra Eks. nr.	cGMP	Cellekultur Neurodegenerering
2	0,83	0,175
3	0,15	0,023
4		0,085
7	2,5	0,31
9	10	0,32
10		84%
11	1,4	0,20
12		0,025
14 (+)		0,054
14 (-)		0,047
16		0,045
17		0,008
18		0,25
19		0,045
20		0,45
21		0,40
22		0,20
23		0,090

Forsøksforklaring for cellekulturneurodegenerering.**Cellekultur.**

17 dager gamle rottefostre (CD, Charles River) hippocampal-celler ble dyrket på PRIMARIA kulturplater (Falcon Co.,
5 Lincoln Park, New Jersey, USA) i 2-3 uker i serumholdig dyrkningsmedium (Minimum Essensielt Medium med ikke-essensielle aminosyrer inneholdende 2 mM glutamin, 21 mM glukose, penicillin/streptomycin [5000 enheter hver], 10% kalvefoster [dag 1-7] og hesteserum [dag 1-21]. Celler ble enten platet
10 på 96 brønners mikrotiterplater med en densitet på 80.000 celler pr. brønn, eller på 24 brønners kulturplater med en densitet på 250.000 celler pr. brønn. Kulturer ble dyrket ved 37°C i en fuktet CO₂ vevskultur-inkubator inneholdende 5% CO₂ og 95% luft. Formering av ikke-neuronale celler ble kontrollert ved tilsetning av 20 µM uridin og 20 µM 5-fluor-2-deoksyuridin. (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) fra
15 kulturens dag 6-8. Kulturmedier ble byttet ut hver 2-3 dager med friske stamløsninger.

Glutamat-toksisitet

20 Kulturene ble målt m.h.t. glutamattoksisitet 2-3 uker fra begynnelsesplating. Kulturmediet ble fjernet og kulturer renses to ganger med en kontrollert saltløsning (CSS); NaCl (120 mM); KCl (5,4 mM); MgCl₂ (0,8 mM); CaCl₂ (1,8 mM), glukose (15 mM); og HEPES (25 mM, pH 7,4). Kulturer ble deretter
25 eksponert i 15 minutter (37°C) for forskjellige konsentrasjoner av glutamat. Etter denne inkubering ble kulturene renses tre ganger med glutamatfri CSS og to ganger med friskt kulturmedium uten serum. Kulturene ble deretter inkubert i 20-24 timer i serumfritt kulturmedium.
30 Medikamenter ble tilsatt 2 minutter før, og under 15 minutters eksponeringen for glutamat. I noen eksperimenter ble medikamenter tilsatt på forskjellige tidspunkter etter glutamat-eksponeringen og i de følgende 20-24 timer.
Cellelevedyktighet ble rutinemessig bedømt 20-24 timer etter
35 eksitotoksin-eksponering ved å måle aktiviteten av det cytosoliske enzym laktat-dehydrogenase (LDH). LDH-aktivitet ble bestemt fra kulturmediet til hver av de 96 brønner i

mikrotiterplatene. En 50 μ l prøve av mediet ble satt til samme volum natriumfosfatbuffer (0,1 M, pH 7,4) inneholdende 1,32 mM natriumpyruvat, og 2,9 mM NADH. 340 nm absorbansen til totalreaksjonsblandingen for hver av de 96 brønner ble kontrollert hvert 5. sekund i 2 minutter med en automatisk spektrofotometrisk mikrotiterplateavleser (Molecular Devices; Menlo Park, California). Absorbansgraden ble beregnet automatisk ved bruk av et IBM SOFTmax program (versjon 1,01; Molecular Devices) og ble brukt som indeks for LDH-aktivitet. Morfologisk bestemmelse av neuronal levedyktighet ble bestemt ved å bruke fasekontrast-mikroskopi. 96-brønners kulturplatene tillot ikke god fasekontrastavbildning, så celler dyrket på 24-brønners plater ble brukt for dette formål. Kvantitativt var begge kulturplater like sensitive for glutamattoksisitet og viste 2-3 ganger økning i LDH-aktivitet 24 timer etter eksponering for 0,1 til 1,0 mM glutamat.

Reagenser

Prazosin ble syntetisert hos Pfizer, DTG (1,3-di-o-tolyl-guanidin) ble kjøpt fra Aldrich (Milwaukee, Wisconsin), MK-801, AP-7, 3-PPP (3-(3-hydroksyfenyl)-N-propyl-piperidin), og haloperidol ble kjøpt fra Research Biochemicals Inc. (Natick, Massachusetts). Spermin ble kjøpt fra Sigma (St. Louis, Missouri), heste- og kalvefosterserum ble kjøpt fra Hyclone (Logan, Utah). Dyrkningsmedium, glutamin og penicillin/streptomycin ble kjøpt fra Gibco Co. (Grand Island, New York).

Data-analyse

Neutotoksisitet ble kvantifisert ved å måle aktiviteten av LDH tilstede i kulturmediet 20-24 timer etter glutamat-eksponering. De første eksperimenter bekreftet publiserte rapporter som viste at den økede LDH-aktivitet i dyrkningsmediene korrelerer med destruksjon og degenerering av neuroner. Fordi aktuelle nivåer av LDH varierte fra forskjellige kulturer, ble data rutinemessig uttrykt i forhold til bufferbehandlede søsterbrønner i den samme kulturplate. For å oppnå en indeks på LDH-aktivitet fra glutamat og medikamentbehandlede kulturer, ble LDH-verdiene fra kontrollkulturer trukket fra sådanne for behandlingsgruppene. Data

for medikamentbehandlinger ble uttrykt som en prosentdel av økningen av LDH indusert med 1 nM glutamat (eller NMDA) for hvert eksperiment. Konsentrasjoner av NMDA antagonister krevet for å reversere 50% av LDH-økningen indusert med eksitotoksiner (IC_{50}) ble beregnet ved bruk av log-probit-analyse fra de sammenslåtte resultater av 3 uavhengige eksperimenter. Forskjellige behandlingsgrupper ble sammenlignet ved bruk av en to-halet t-test.

Den foreliggende oppfinnelse er illustrert ved de foreliggende eksempler, men er ikke begrenset til detaljer derav.

EKSEMPEL 1

5-[2-(4-Benzyl-4-hydroksypiperidino)- propionyl]-2(1H,3H)-indolon

5-(2-Klorpropionyl)-2(1H,3H)-indolon (2,5 g, 11,2 mmol), 4-hydroksy-4-benzylpiperidin (2,1 g, 11,2 mmol) og trietylamin (1,56 ml, 11,2 mmol) ble slått sammen i etanol og tilbake-løpskokt natten over. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert ved redusert trykk. Resten ble fordelt mellom etylacetat og vann, og fasene ble skilt fra hverandre. Det vandige sjikt ble ekstahert med etylacetat og den kombinerte organiske fase ble vasket med saltvann, tørket over kalsium-sulfat og konsentrert. Råproduktet ble flash- kromatografert på kiselgel ved først å eluere ikke-omsatt 5-(2-klor-propionyl)-2(1H,3H)-indolon med 1:1 etylacetat:hexan. Fortsatt eluering med etylacetat ga 3,6 g av et produkt som et lyst brunt skum. Omkrystallisering fra etylacetat/hexan gav 1,23 g rensset tittelprodukt. Mindre rene fraksjoner fra kolonnen og moderlutene fra omkrystalliseringen ble rekromatografert som ovenfor som 1:1 og deretter 3:1 etylacetat:hexan. Produktfraksjoner ble gnidd med eter/hexan og gav 0,2 g mer produkt til et totalutbytte på 1,43 g, 34%; m.p. 188-192°C; NMR 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, J=8 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,31-7,13 (m, 5H), 6,89 (d, J=8 Hz, 1H), 4,03 (q, J=6,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,72-2,58 (m, 3H), 2,46 (fortegnet t, 1H), 1,75-1,40 m, 4H), 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,23-1,19 (m, 1H).

Anal. ber. for $C_{23}H_{26}N_2O_3$:

C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40%.

Funnet:

C, 72.68; H, 6.77; N, 7.28%.

5

EKSEMPEL 2

5-[2S*-(4-Benzyl-4-hydroksypiperidino)-
1S*-hydroksypropyl]-2(1H,3H)-indolon

10

Produktet fra eksempel 1 (0,75 g, 1,98 mmol) ble oppløst i 50 ml varm etanol og fikk avkjøles. Løsningen ble tilsatt over 1-2 minutter til en oppslemming av natriumborhydrid (0,113 g, 2,98 mmol) i etanol (50 ml) med en 25 ml's etanol-spyling. Blandingen ble rørt natten over. Vann (2 ml) ble tilsatt, og løsningsmiddelet ble fjernet ved redusert trykk.

15

Resten ble fordelt mellom etylacetat og vann. Bemerk at en liten mengde ditionit ble tilsatt til alt vaskevann for å forhindre luftoksidasjon av produktet. Det organiske sjikt ble skilt fra, vasket med saltvann, tørket over kalsiumsulfat og konsentrert til et hvitt, fast stoff. Dette materialet ble omkrystallisert fra etanol og gav 0,24 g produkt. Moderlutene ble flashkromatografert på kiselgel med etylacetat eluering og gav 0,19 g mer produkt som et totalutbytte på 0,43 g, 57%; sm.p. 228-229°C. NMR 7,66 (br s, 1H), 7,31-7,10 (m, 7H), 6,77 (d, J=8 Hz, 1H), 4,17 (d, J=10 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,84 (dt, J=2,5, 11 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,65-2,40 (m, 4H), 1,86-1,50 (m, 5H), 1,15 (s, 1H), 0,76 (d, J=6,5 Hz, 3H).

20

25

Anal. ber. for $C_{23}H_{28}N_2O_3$:

C, 72,61; H, 7,42; N, 7,36%.

Funnet:

C, 73,04; H, 7.50; N, 7,35%.

30

EKSEMPEL 3

5-[2S*-(4-Hydroksy-4-fenylpiperidino)-
1S*-hydroksypropyl]-2(1H,3H)-indolon

35

Ved fremgangsmåtene fra eksempel 1 og 2 ble 4-hydroksy-4-fenylpiperidin overført i tittelproduktet i 38% totalutbytte. Produktet ble renset ved kiselgel flashkromatografi og gnidd med etylacetat; sm.p. 216-218°C; NMR 7,51 (d, J=9 Hz, 3H--har

NH proton i dette signal), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,24 (dt, J=1,2, 7,5 Hz, 2H), 7,17 (dd, J=1,2, 7,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8 Hz, 1H), 4,22 (d, J=10 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,08 (dt, J=2, 11 Hz, 1H), 2,7-2,48 (m, 5H), 2,24-1,98 (m, 2H), 1,83-1,70 (br d, 2H), 1,49 (s, 1H) 0,82 (d, J=7 Hz, 3H).

Anal. ber. for $C_{22}H_{26}N_2O_3$:

C, 72,11; H, 7,15; N, 7,64%.

Funnet:

C, 72,23; H, 7,30; N, 7,30%.

EKSEMPEL 4

5-[2S^{*}-(4-Hydroksy-4-fenylpiperidino)-
1S^{*}-hydroksypropyl]-3-metyl-2(1H,3H)-indolon

Ved fremgangsmåten fra eksempel 1 og 2 ble 5-(2-klorpropionyl)-3-metyl-2(1H,3H)-indolon og 4-hydroksy-4-fenylpiperidin overført til tittelproduktet i 24% utbytte; sm.p. 219-220°C (fra etylacetat).

EKSEMPEL 5

5-[2-(4-Hydroksy-4-fenylpiperidino)-
propionyl]-1-(p-toluenesylfonyl)indol

5-(2-Brompropionyl)-1-(p-toluenesulfonyl)indol (1,67 g, 3,37 mmol, 83% renhet) ble oppløst i varm etanol (100 ml) og 4-hydroksy-4-fenylpiperidin (0,6 g, 3,39 mmol) og trietylamin (0,94 ml, 6,74 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble tilbakeløpskokt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og konsentrert og satt direkte på kiselgel og flashkromatografert. Eluering med 1:3 etylacetat:hexan fjernet 0,1 g ikke-bromert keton. Fortsatt eluering med 1:1 etylacetat:hexan gav 1,47 g, 87% av tittelproduktet som et glassaktig orange fast stoff. NMR 8,34 (s, 1H), 8,09 (d, J=9 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,61 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J=9 Hz, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 4H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,18 (q, J=7 Hz, 1H), 2,88, 2,84 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,59-1,54 (m, 1H), 1,31 (d, J=7 Hz, 3H). IR 1679, 1605, 1357, 1289, 1260, 1169, 1126, 994. FAB HRMS ber. for $C_{29}H_{31}N_2O_4S$ (MH⁺): 503,2006. Observerte m/e:

503,2023.

EKSEMPEL 6

5- [2- (4-Hydroksy-4-fenyl-
piperidino)propionyl]indol

Produktet fra det foregående eksempel (1,3 g, 2,75 mmol) ble oppløst i metanol (50 ml) og kaliumhydroksyd (0,324 g, 5,79 mmol) ble tilsatt med en gang. Blandingen ble tilbake-
løpskokt 6 timer, deretter avkjølt og løsningsmiddelet fjernet
ved redusert trykk. Resten ble fordelt mellom etylacetat og
vann. Fasene ble skilt fra hverandre, og det vandige sjiktet
ble ekstrahert med etylacetat. Det kombinerte organiske sjikt
ble vasket med saltvann, tørket over kalsiumsulfat og
konsentrert. Resten ble flashkromatografert på kiselgel med
1:1 etylacetat:hexan eluering og gav 0,719 g, 75% av tittel-
forbindelsen som et glassaktig fast stoff; sm.p. 60-70°C. NMR
8,52 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,00 (dd, J=1,5, 8,5 Hz, 1H),
7,49-7,41 (m, 3H), 7,35-7,21 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 4,30 (q,
J=6,5 Hz, 1H), 2,89-2,85 (m, 3H), 2,66 (t, J=9,5 Hz, 1H),
2,23-2,07 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,38 (d, J=6,5 Hz, 3H).
IR(CHCl₃) 3470, 2924, 1673, 1613, 1412, 1348, 1323, 1276,
1224, 1115. FAB HRMS ber. for C₂₂H₂₅N₂O₄ (MH⁺): 349,1918.
Observert m/e: 349,1930.

EKSEMPEL 7

5- [2S^{*}- (4-Hydroksy-4-fenylpiperidino) -
1S^{*}-hydroksypropyl]indol

Produktet fra det foregående eksempel ble redusert i
følge fremgangsmåten i eksempel 2. Foreliggende tittelprodukt
erholdtes som et dunet, fast stoff i 15% utbytte etter
kiselgel-kromatografi og omkrystallisering fra etanol; sm.p.
220,5-221°C. NMR 8,16 (br s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,5
Hz, 2H), 7,38 (t, J=7,5 Hz, 3H), 7,30-7,19 (m, 3H), 6,53 (s,
1H), 4,39 (d, J=10 Hz, 1H), 3,08 (dt, J=2, 11,5 Hz, 1H), 2,90-
2,62 (m, 4H), 2,35-2,10 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 0,82 (d,
J=6,5 Hz, 3H), IR(CHCl₃) 3475, 2922, 1731, 1376, 1250, 1201,
1038.

Anal. ber. for $C_{22}H_{26}N_2O_2$:

C, 75,40; H, 7,48; N, 7,99%.

Funnet:

C, 74,99; H, 7,47; N, 7,91%.

5

EKSEMPEL 8

5-[2-(4-Benzyl-4-hydroksypiperidino)- acetyl]-2(1H,3H)-indolon

En blanding av 5-(kloracetyl)-2(1H,3H)-indolon (2,05 g, 9,78 mmol), 4-hydroksy-4-benzylpiperidin (1,87 g, 9,78 mmol), kaliumkarbonat (2,97 g, 21,49 mmol) og kaliumiodid (0,08 g, 0,48 mmol) i acetonitril (200 ml) ble tilbakeløpskokt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og filtrert gjennom et celitsjikt. Filtratet ble konsentrert og gav et orange skum som ble flashkromatografert på kiselgel med etylacetat-eluering. Dette gav 0,79 g av et oljeaktig gult fast produkt. NMR 9,41 (br s, 1H), 7,91 (d, J=8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,28-7,14 (m, 5H), 6,90 (d, J=8 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,78-2,73 (m, 4H), 2,43 (t, J=10,5 Hz, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,50 (br d, J=12 Hz, 2H), 1,36 (br s, 1H). IR(KBr) 2920, 2815, 1710, 1685, 1615, 1240, 1115. FAB HRMS ber. for $C_{22}H_{25}N_2O_3$ (MH⁺): 365,1867. Observervert m/e: 365,1883.

20

EKSEMPEL 9

5-[2-(4-Benzyl-4-hydroksypiperidino)- 1-hydroksyetyl]-2(1H,3H)-indolon

25

Reduksjon ble utført på produktet fra det foregående eksemplet i følge fremgangsmåten i eksempel 2. Produktet ble rensset ved flashkromatografi og omkrystallisering fra etylacetat og gav foreliggende tittelprodukt som et mørkebrunt fast stoff i 18% utbytte; sm.p. 168,5-169,5°C. NMR 8,40 (br s, 1H), 7,35-7,17 (m, 7H), 6,80 (d, J=8 Hz, 1H), 4,66 (dd, J=3,5, 10 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,89 (br d, J=11 Hz, 1H) 2,77 (s, 2H), 2,68-2,33 (m, 6H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H) 1,27 (br s, 1H). IR(KBr) 3420, 3170, 2945, 2820, 1705, 1625, 1490, 1320, 1115, 830, 707. FAB HBMS ber. for $C_{22}H_{27}N_2O_3$ (MH⁺): 367,2023. Observervert m/e: 367,2061.

30

35

EKSEMPEL 105-[2-(4-Hydroksy-4-fenylpiperidino)-
1-hydroksyetyl]-2(1H,3H)-indolon

Ved fremgangsmåtene fra eksempel 8 og 2 ble 4-hydroksy-4-fenylpiperidin omdannet i foreliggende tittelproduktet i 5% utbytte etter flashkromatografi og gjentatt omkrystallisering fra metylenklorid/eter; sm.p 192-194°C. IR(KBr) 3410, 3180, 2930, 2825, 1715, 1490, 705.

Anal. ber. for $C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot 0,5 H_2O$:

C, 69,79; H, 6,97; N, 7,75%.

Funnet: C, 69,77; H, 6,52; N, 7,60%.

EKSEMPEL 116-[2-(4-Hydroksy-4-fenylpiperidino)-
1-hydroksyetyl]-2(3H)-benzoksazonon

Ved fremgangsmåtene fra eksempel 8 og 2 ble 6-(2-kloracetyl)-2(1H)-benzoksazonon og 4-hydroksy-4-fenylpiperidin omdannet i foreliggende tittelprodukt til 25% utbytte etter omkrystallisering fra etanol/eter; sm.p. 175-177°C. NMR (metanol- d_4) 7,51 (dd, $J=1,5$ 8,5 Hz, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,05 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H-- blir dd $J=3$, 8,5 Hz med D_2O vask), 2,96-2,90 (m, 2H), 2,80-2,57 (m, 4H), 2,19 (dq, $J=4,5$, 13 Hz, 2H), 1,74 (br d, $J=14,5$ Hz, 2H), IR(KBr) 3320, 3115, 2920, 2830, 1785, 1750.

EKSEMPEL 126-[2S*(4-Hydroksy-4-fenylpiperidino)-1S*-
hydroksypropyl]-3,4-dihydro-2(1H)-kinolon

Ved fremgangsmåtene fra eksempel 1 og 2 ble 5-(2-kloropropionyl)-3,4-dihydro-2(1H)-kinolon og 4-hydroksy-4-fenylpiperidin omdannet i det foreliggende tittelprodukt oppnådd som et hvitt fast stoff i 28% utbytte etter flashkromatografi og etylacetatomkrystallisering; sm.p. 218-219°C. NMR 7,92 (s, 1H), 7,52 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,28 (t delvis dekket av NMR løsningsmiddel- toppen, $J=7$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5,27 (br s, 1H), 4,22 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3,09

(t, J=11 Hz, 1H) 2,96 (t, J=7 Hz, 2H), 2,73-2,58 (m, 6H), 2,32-2,05 (m, 2H), 1,86 (br d, J=14 Hz, 2H), 1,57 (s, 1H), 0,84 (d, J=6,5 Hz, 3H).

Anal. ber. for $C_{23}H_{28}N_2O_3$:

C, 72,60; H, 7,42; N, 7,36%.

Funnet:

C, 72,16; H, 7,34; N, 7,29%.

EKSEMPEL 13

5-klor-6-[2R^{*}-(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-
1S^{*}-hydroksypropyl]-2(3H)-benzoksazonon

Ved fremgangsmåtene fra eksempel 1 og 2 ble 5-kloro-6-(2-kloropropionyl)-2(1H)-benzoksazonon og 4-hydroksy-4-fenylpiperidin overført i det foreliggende tittelprodukt i 79% utbytte; sm.p. 198-199°C (fra etanol).

EKSEMPEL 14

Optisk oppløsning av 5-[2S^{*}-(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-
1S^{*}-hydroksypropyl]-2(1H,3H)-indolon

Metode A

En blanding av (+) camfersulfonsyre (232 mg, 1 mmol) og tittelproduktet fra eksempel 3 (366 mg, 1 mmol) ble rørt i 25 ml etanol. En klar homogen løsning ble nesten oppnådd før saltet begynte å falle ut. Etter henstand ved romtemperatur natten over ble saltet samlet opp, rensset med etanol og tørket under en strøm av nitrogen. De 460 mg lyserødt salt som ble oppnådd på denne måten ble omkrystallisert fra etanol 4 ganger. Det resulterende produkt veide 260 mg og hadde sm.p. 241-242,5°C og $[\alpha]_{Na} = +19,0^\circ$ (c = 0,295, metanol), som viste at det bare var delvis oppløst.

Metode B

Til en blanding av CH_2Cl_2 (25 ml) og DMF (1 ml) sattes tittelproduktet fra eksempel 3 (0,336 g, 1 mmol), dicycloheksylkarbodiimid (0,226 g, 1,1 mmol), 1-hydroksybenzotriazol (0,148 g, 1,1 mmol), 4-dimetylamino-pyridin (0,134 g, 1,1 mmol), og N-tert-butyloksykarbonyl-L-alanin (0,189 g, 1 mmol). Blandingen ble rørt under en nitrogenatmosfære natten over. Den homogene løsning ble fortynnet med

etylacetat (25 ml) og filtrert gjennom Celit (TM) for å fjerne dicycloheksylurea. Filtratet ble konsentrert og tatt opp i etylacetat (150 ml). En andre filtrering fjernet enda mer ureabiprodukt. Filtratet ble vasket med vandig bikarbonat, vann, 1N vandig LiCl og saltvann. Den organiske fasen ble tørket over kalsiumsulfat og konsentrert til et oljeaktig skum. Flashkromatografi på kiselgel (50x100 ml pakket med 50% etylacetat/heksan) gav eluering med 75% etylacetat/heksan først 0,1 g av en nesten ren diastereomer av alaninadduktet.

Dette ble fulgt av 0,2 g av en blanding av diastereomerene og tilslutt 0,1 g av en delvis anriket prøve av den andre diastereomer. 0,2 g prøven ble rekromatografert på samme måte og gav ytterligere 0,06 g av den første rene diastereomer. Det samlede 0,16 g produkt ble omkrystallisert fra etylacetat-/heksan og gav 0,094 g av produktet som et hvitt fast stoff; sm.p. 189-190°C. NMR (CDCl₃) 7,61 (br s, 1H--D₂O vasker ut), 7,48 (dd, J=1,5, 8 Hz, 2H), 7,37 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,34-7,18 (m, 3H), 6,83 (d, J=8 Hz, 1H), 5,76 (d, J=10 Hz, 1H), 5,19 (br d, J=7 Hz, 1H), 4,37 (br t, J=7 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,84-2,52 (m, 3H), 2,16-1,88 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,52 (d, J=7 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,78 (d, J=7 Hz, 3H). $[\alpha]_D = +69,5^\circ$, c=0,295 i metanol.

Analyse kalkulert for C₃₀H₃₉N₃O₆:

C, 67,02; H, 7,31; N, 7,82.

Funnet:

C, 66,92; H, 7,46; N, 7,80.

Dette t-boc-alanin-adduktet (0,047 g, 0,087 mmol) ble oppløst i 9 ml av en 0,32N løsning av natriummetoksid (0,15 g Na oppløst i 20 ml metanol). Blandingen ble rørt i 2 timer og løsningsmiddelet ble fjernet ved romtemperatur under vakum.

Resten ble tatt opp i etylacetat og ekstrahert med vandig bikarbonat og saltvann. Den organiske fasen ble tørket over kalsiumsulfat og konsentrert. Råproduktet ble flashkromatografert på kiselgel (2,5 x 5 cm). Etter spyling av kolonnen med 50% etylacetat/heksan ble fullstendig oppløst høyredreieende produkt eluert med etylacetat; 0,011 g (34%). $[\alpha]_D = +45,3^\circ$, c=0,19 i metanol.

Den motsatte enantiomer ble fremstilt på lignende måte

fra N-tert-butyloksykarbonayl-D-alanin, men koblingsreaksjonen
anvendte karbonyldiimidazol. Karbonyldiimidazol (0,42 g, 2
mmol) ble tilsatt på en gang til en omrørt løsning av N-tert-
butyloksykarbonyl-D-alanin (0,76 g, 2 mmol) i metylenklorid
(80 ml). Blandingen ble rørt en time; deretter ble eksempe
3
tittelproduktet (0,366 g, 1 mmol) tilsatt på en gang, og
reaksjonsblandingen ble rørt natten over. Blandingen ble
fortynnet i metylenklorid og ekstrahert med vandig bikarbonat.
Den organiske fasen ble tørket, konsentrert og flashkromato-
grafert på kiselgel (5 x 17,8 cm). Eluering med 25% etyl-
acetat/heksan etterfulgt av 50% etylacetat/heksan gav 0,13 g
av den ønskede diastereomer, omkrystallisert fra etylacetat-
/heksan som gav 0,077 av renset materiale; sm.p. 187-188°C.
[α]_D = -64,1°, c=0,17 i metanol. Dette ble hydrolysert med
metanolisk natriummetoksyd som ovenfor og gav tittelforbind-
15
elsen i 85% utbytte; [α]_D = -40,5°, c=0,21 i metanol. Fortsatt
eluering av ovennevnte flashkromatografi gav den andre
diastereomer forurenset med det første produkt.

EKSEMPEL 15

7-Fluor-5-[2-(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)- propionyl]-2-(1H,3H)-indolon

En blanding av 7-fluor-5-(2-klorpropionyl)-2(1H,3H)-
indolon (1,0 g, 4,14 mmol), 4-hydroksy-4-fenylpiperidin (0,74
g, 4,17 mmol) og trietylamin (1,2 ml, 8,6 mmol) i vannfritt
25
dimetylformamid ble oppvarmet til mellom 70 og 90°C i tre
timer. Blandingen ble helt i 1N vandig LiCl og ekstrahert med
to porsjoner etylacetat. Den samlede organiske fase ble vasket
med 1N HCl, vann og saltvann. Den organiske fase ble tørket
30
over magnesiumsulfat, filtret og konsentrert til 1,6 g av et
rødlig fast stoff. Råproduktet ble renset ved flashkromato-
grafi på kiselgel (50 x 100 mm), 50% etylacetat/heksaneluent)
som gav 0,58 g av det ønskede produkt. Dette produkt ble
videre renset ved omkrystallisering fra acetonitril/eter og
35
gav 0,2 g av et lysegult fast stoff; sm.p. 197-199,5°C. NMR
(DMSO-d₆) 11,25 (s, 1H), 7,90 (d, J=11,6 Hz, 1H), 7,82 (s,
1H), 7,42 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,28 (t, J=7,4 Hz, 2H), 7,17 (t,

J=7,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,25 (q, J=6,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,88-2,63 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 1H), 1,88 (dt, J=12,2, 4,3 Hz, 1H), 1,77-1,49 (m, 3H), 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3H). Moderlutene ble rekromatografert og gav
 5 ytterligere 0,15 g produkt i et totalutbytte på 0,35 g (22%).
 Analyse beregnet for $C_{22}H_{23}FN_2O_3$:

C, 69,09; H, 6,06; N, 7,32.

Funnet: C, 68,36; H, 5,85; N, 7,31.

10

EKSEMPEL 16

7-Fluor-5-[2S^{*}-(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-
 1S^{*}-hydroksypropyl]-2(1H,3H)-indolon

15

Natriumborhydrid (0,033 g, 0,872 mmol) ble oppløst i
 absolutt etanol (3 ml) og ketonproduktet fra reaksjonen
 ovenfor (0,3 g, 0,78 mmol) ble tilsatt på en gang som et fast
 stoff. Reaksjonsblandingen ble videre fortynnet med 10 ml
 etanol. Blandingen ble rørt under nitrogen i 2 timer.

20

Hydridoverskuddet ble ødelagt med vann og blandingen ble
 konsentrert. Resten ble fordelt mellom etylacetat og vann.
 Fasene ble atskilt, og det organiske sjiktet ble vasket med
 saltvann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til et

25

glassaktig fast stoff. Dette materialet ble flashkromato-
 grafert på kiselgel (2,5 x 10 cm). Eluering med 50% etyl-
 acetat/heksan og deretter 100% etylacetat gav 0,2 g hvitt fast
 stoff. Videre rensing ved omkrystallisering fra acetonitril-
 /etylacetat gav 0,1 g (33%) produkt som et hvitt pulver; sm.p.
 225-227°C. NMR (DMSO-d₆) 10,83 (br s, 1H), 7,54 (d, J=7,3 Hz,
 2H), 7,33 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,21 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,07 (t,
 J=5,3 Hz, 2H), 5,09 (br s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,26 (d, J=9,3
 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,97 (t, J=10,6 Hz, 1H), 2,62-2,56 (m,
 4H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,63 (br d, J=12,9 Hz, 2H), 0,74 (d,
 J=6,6 Hz, 3H).

30

Analyse kalkulert for $C_{22}H_{25}FN_2O_3$:

35

C, 68,73; H, 6,55; N, 7,29.

Funnet: C, 68,53; H, 6,31; N, 7,13.

EKSEMPLER 17-23

Ved fremgangsmåtene fra de foregående eksempler ble de følgende ytterlige forbindelser fremstilt (som viser utbyttet i sluttrinnet, smeltepunktet og løsningsmiddel fra hvilket det ble isolert).

17. 6-[1S^{*}-Hydroksy-2S^{*}(4-hydroksy-4-(4-metylphenyl)-piperidino)propyl]-3,4-dihydro-2(1H)-kinolon; 4%; sm.p. høyere enn 250°C (etanol)

18. 6-klor-5-[1S^{*}-Hydroksy-2S^{*}(4-hydroksy-4-(4-fenyl-piperidino)propyl)-2(1H,3H)-indolon; 1,7%; sm.p. 200-203°C (eter).

19. 7-Fluor-5-[1S^{*}-hydroksy-2S^{*}(4-hydroksy-4-fenyl-piperidino)propyl)-2(1H,3H)-indolon; 33%; sm.p. 225-227°C (etylacetat/acetonitril).

20. 4-Klor-5-[1S^{*}-hydroksy-2S^{*}(4-hydroksy-4-fenyl-piperidino)propyl)-2(1H,3H)-indolon; 31%; sm.p. 231-233°C (etanol/eter).

21. 4-Klor-5-[1R^{*}-hydroksy-2S^{*}(4-hydroksy-4-fenyl-piperidino)propyl)-2(1H,3H)-indolon; 14%; sm.p. 213,5-218°C (etanol/eter).

22. 5-[1S^{*}-hydroksy-2S^{*}-(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-propyl]-7-metyl-2(1H,3H)-indolon; 14%; sm.p. 227,5-230°C (etanol/dimetylsufoxid).

23. 5-[1S^{*}-hydroksy-2S^{*}-(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)-propyl]-4-metyl-2(1H,3H)-indolon; 22%; sm.p. 241-242°C (etanol/dimetylsufoxid).

MELLOMPRODUKT 1

5-Cyano-1-(p-toluensulfonyl)indol

Natriumhydrid (8,4 g, 210 mmol) ble vasket to ganger med

heksan og deretter oppslemmet i tetrahydrofuran (500 ml). 5-Cyanoindol (20 g, 140 mmol) i tetrahydrofuran (200 ml) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende blanding ble rørt ved romtemperatur i 1 time og deretter ble p-toluensulfonylchlorid (26,7 g, 140 mmol) i tetrahydrofuran (200 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt i 3 timer til etterfulgt av tilsetning av vann. Fasene ble skilt fra hverandre, og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med etylacetat. Den samlede organiske fase ble vasket med saltvann, tørket over kalsiumsulfat og konsentrert. Resten ble omkrystallisert fra eter og gav 29,97 g, 72% tittelprodukt; sm.p. 129-131°C; NMR 8,04 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9 Hz, 2H), 7,67 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,68 (d, J=3,5 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H). IR(CHCl₃ løsning) 2225, 1597, 1453, 1380, 1289, 1266, 1169, 1138, 1123, 1089 (skulder), 990. FAB HRMS ber. for C₁₆H₁₃N₂O₂S (MH⁺): 297,0669. Observervert m/e: 297,0685:

MELLOMPRODUKT 2

5-Propionyl-1-(p-toluensulfonyl)indol

Produktet fra det foregående mellomprodukt (11,4 g, 40 mmol) ble oppløst i tørr toluen (760 ml) og avkjølt til 0°C. Etylmagnesiumbromid (14 ml, 42 mmol, 3 M) i 40 ml tørr toluen ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble oppvarmet til 58°C i 24 timer, avkjølt og reaksjonen avbrutt med vann (60 ml) og 1N HCl (60 ml) med en halv times røring. Fasene ble skilt fra hverandre, og det vandige skjiktet ble ekstrahert tre ganger med etylacetat. Den samlede organiske fase ble vasket med saltvann; tørket over kalsiumsulfat og konsentrert. Resten ble omkrystallisert fra etylacetat og gav 6,8 g, 64% av det foreliggende tittelprodukt som et gult fast stoff; sm.p. 162-164°C. NMR 8,16 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J=3,5 Hz, 1H), 3,02 (q, J=7 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,21 (t, J=7 Hz, 3H).

MELLOMPRODUKT 35-(2-Brompropionyl)-1-(p-toluen-
sulfonyl)indol

Produktet fra det foregående mellomprodukt (2,0 g, 6,12 mmol) ble oppløst i kloroform (60 ml) og satt dråpevis til en oppslemming av kobber (II) bromid (2,1 g, 9,4 mmol) i etylacetat (60 ml). Den resulterende blanding ble tilbakeløpskokt natten over. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og filtrert gjennom et celitsjikt og konsentrert. Resten ble omkrystallisert fra etylacetat/heksan og gav 1,70 g, 69% av foreliggende tittelprodukt som et brunt fast stoff. NMR analyse av dette materiale viste at det var en 83/17 blanding av produkt og utgangsmateriale som var brukt i koblingsreaksjonen uten ytterligere rensing. NMR signaler av produktet: 8,22 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,04-7,91 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,62 (d, J=4 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,73 (d, J=4 Hz, 1H), 5,31 (q, J=6,5 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (d, J=6,5 Hz, 3H).

MELLOMPRODUKT 4O-Metansulfonyltropin

Tropin (14,2 g, 100 mmol) ble oppløst i CH₂Cl₂ (210 ml) og trietylamin (23 ml, 160 mmol) ble tilsatt. Metansulfonylklorid (9,3 ml, 120 mmol) ble tilsatt dråpevis, hvilket fikk metylenkloridløsningen til å tilbakeløpskoke svakt. Blandingen ble rørt en time til, deretter ekstrahert med kald 0,5 molar natriumhydroksyd, vann og saltvann, tørket ved filtrering gjennom fase-separeringspapir og konsentrert til et utbytte på 13,8 g (65%) av tittelproduktet som et gult fast stoff. NMR 4,88 (t, J=5 Hz, 1H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 6H).

MELLOMPRODUKT 58-(2,2,2-Trikloretoksykarbonyl)-3-endo-hydroksy
3-exo-fenyl-8-azabicyklo[3,2,1]oktan

8-(2,2,2-Trikloretoksykarbonyl)-8-azabicyklo-[3,2,1]oktan-3-en (5,0 g, 16,6 mmol) ble oppløst i eter (450 ml) og fenylmagnesiumbromid (7,2 ml, 21,6 mmol, 3M i eter) ble

tilsatt dråpevis over 5 minutter under røring. En hvit felling ble dannet, og blandingen ble rørt i 30 minutter. Mettet ammoniumklorid ble tilsatt og blandingen ble konsentrert. Resten ble tatt opp i metylenklorid og ekstrahert med saltvann. Den organiske fasen ble tørket videre gjennom fase-separasjonsfilterpapir og konsentrert og gav tittelproduktet som en tykk gul olje (5,94 g, 94%). Dette materialet ble brukt i den neste reaksjonen uten videre rensing.

Det homologe 3-exo-benzylderivat fremstilles på lignende måte ved å erstatte fenylmagnesiumbromid med benzylmagnesiumbromid.

MELLOMPRODUKT 6

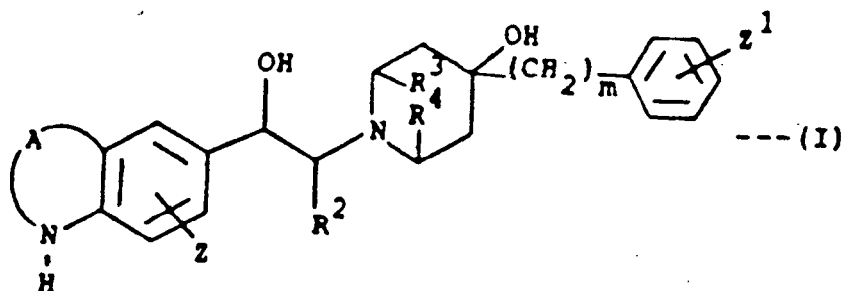
3-endo-Hydroksy-3-exo-fenyl-8- azabicyklo[3,2,1]oktan

Hele tittelproduktet fra det forutgående mellomprodukt ble oppløst i tetrahydrofuran (100 ml) og satt til en blanding av sinkstøv (45 g, 688 mmol) og 1M vandig monokaliumfosfat (45 ml). Blandingen ble rørt i 3 dager. Vann (100 ml) ble deretter tilsatt, og pH ble justert til ca 10 ved tilsetning av fast natriumkarbonat. Blandingen ble filtrert gjennom celit (TM) og konsentrert og gav 1,85 g (58%) av foreliggende tittelprodukt som et hvitt fast stoff. Integrering av NMR spekteret for brohodeprotonene til dette produktet viste at det er en 98:2 blanding av det ønskede produkt (δ 3,6) og dets 3-endo fenylisomer (δ 3,85). Denne blandingen ble brukt som den var for koblingsreaksjonen, da atskillelse av de koblete produkter er lett. ^{13}C -NMR (300 MHz, CDCl_3) delta: 150,42, 128,15, 126,57, 124,52, 73,33, 54,45, 46,62, 29,29. Den mindre isomer viste alifatisk ^{13}C signaler ved δ 54,92, 50,99, 30,33, 30,16.

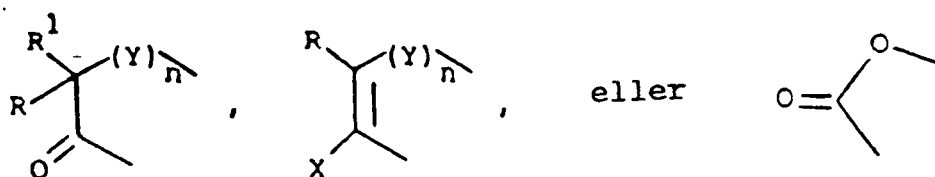
Det homologe 3-exo-benzyl derivat fremstilles på lignende måte.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse i en racemisk eller optisk aktiv form med formelen:



hvor A er



n er 0 eller 1;

m er 0 eller et heltall fra 1-6;

R, R¹ og R² er hver uavhengig hydrogen eller (C₁-C₃)

alkyl;

R³ og R⁴ er atskilte og er begge hydrogen, eller R³ og R⁴ er knyttet sammen og er etylen;

X er hydrogen, (C₁-C₃) alkoksy eller [(C₁-C₃) alkoksyl]-karbonyl;

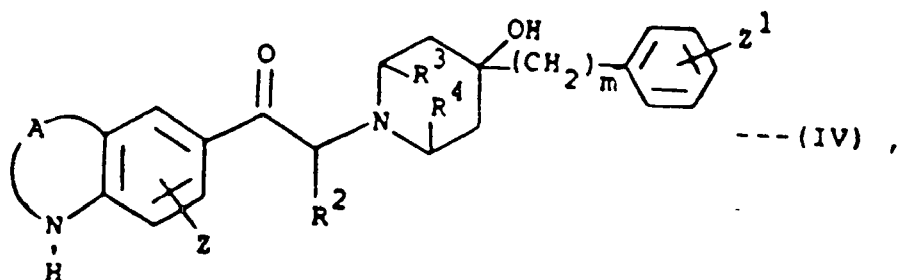
Y er CH₂ eller oksygen; og

Z og Z¹ er begge uavhengig hydrogen, (C₁-C₃) alkyl, (C₁-C₃)alkoksy, fluor, klor eller brom;

eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt

derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d reduksjon av en forbindelse med formelen

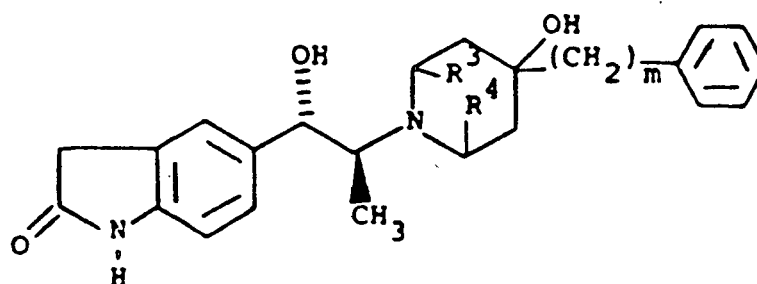


2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av en forbindelse med formel (I),

10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m e r 0 eller 1, Z og Z^1 er begge hydrogen og R^2 er hydrogen eller metyl.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2 for fremstilling av en forbindelse hvori R^2 er metyl,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d d e n r e l a t i v e s t e r e o k j e m i s k e formel



4. Fremgangsmåte ifølge krav 3,

25 k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^3 og R^4 er atskilte og er begge hydrogen.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4 for fremstilling av en optisk aktiv forbindelse,

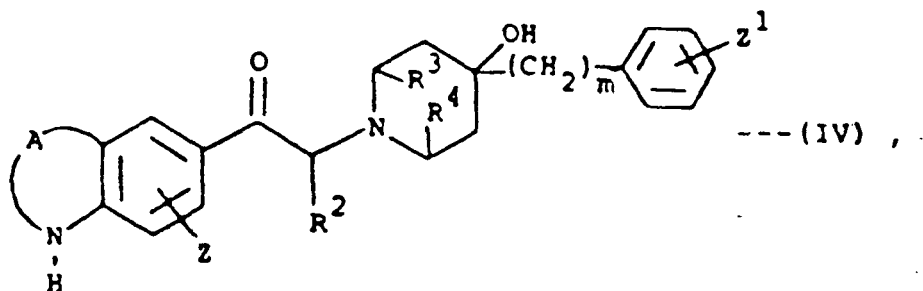
30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t m e r 0.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 3,

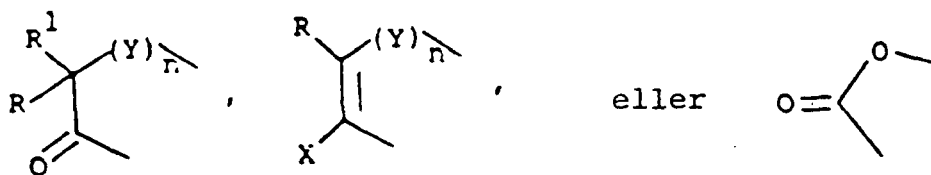
k a r a k t e r i s e r t v e d a t R^3 og R^4 henger sammen og er etylen.

35 7. Forbindelse,

k a r a k t e r i s e r t v e d f o r m e l e n



hvor A er



n er 0 eller 1;

m er 0 eller et heltall fra 1-6;

R, R¹ og R² er begge uavhengige hydrogen eller (C₁-C₃)alkyl;

R³ og R⁴ er atskilte og er begge hydrogen, eller R³ og R⁴ henger sammen og er etylen;

X er hydrogen, (C₁-C₃)alkoksy eller [(C₁-C₃)alkoksy]-karbonyl;

Y er CH₂ eller oksygen; og

Z og Z¹ er begge uavhengig hydrogen, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoksy, fluor, klor eller brom.