



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 311515

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 D 209/92, 401/06, 403/12,
A 61 K 31/445, 31/535

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19986141	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.06.27. PCT/JP97/02226
(22) Inng. dag	1998.12.28	(85) Videreføringsdag	1998.12.28
(24) Løpedag	1997.06.27	(30) Prioritet	1996.06.28. JP. 169702/96
(41) Alm. tilgj.	1999.02.17		1997.04.15. JP. 96271/97
(45) Meddelt dato	2001.12.03		1997.05.21. JP. 130201/97
			1997.06.03. JP. 144376/97

(71) Patenthaver Meiji Seika Kaisha Ltd, 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0031, JP
(72) Oppfinner Masao Koyama, Yokohama-shi, Kanagawa, JP
Chika Kikuchi, Yokohama-shi, Kanagawa, JP
Osamu Ushiroda, Yokohama-shi, Kanagawa, JP
Takashi Ando, Yokohama-shi, Kanagawa, JP
Hiroshi Nagaso, Yokohama-shi, Kanagawa, JP
Kazuyuki Fuji, Yokohama-shi, Kanagawa, JP
Masayo Okuno, Yokohama-shi, Kanagawa, JP
Toyokazu Hiranuma, Yokohama-shi, Kanagawa, JP
(74) Fullmektig J.K. Thorsens Patentbureau AS, 0134 Oslo

(54) Benevnelse **Tetrahydrobenzindolforbindinger, og farmasøytiske preparater inneholdende slike forbindelser**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Forbindinger representert ved generell formel (I) og farmasøytisk akseptable salter derav som sterkt inhiberer [³H]serotonin og [³H]-5-CT binding til human serotonin 5-HT₂ reseptor subtype uttrykt i en dyrket cellelinje og kan tilveiebringe medisinske preparater for behandling eller forebygging av mentalsykdommer. I den nevnte formel (I) representerer A N, CH, C med en dobbeltbinding eller CR⁵, B og Z representerer uavhengig hver N, CH eller CR¹, forutsatt at A er N når B og/eller Z er N, R¹ representerer hydrogen, halogen, lavere alkyl, cyano, trihalometyl, hydrokso, alkoksy, alkyltio, alkylsulfenyl, alkylsulfonyl, alkoksylkarbonyl, sulfamoyl, eventuelt substituert amino, eventuelt alkylert karbamoyl, acyl eller en karboksy, R² representerer hydrogen eller lavere alkyl, R³ representerer hydrogen, lavere alkyl eller aralkyl, R⁴ representerer hydrogen, halogen, lavere alkyl, hydroksyl, alkoksyl, acyl, alkoksylkarbonyl, nitro, eventuelt substituert amino, eventuelt alkylert karbamoyl eller acyloksy, R⁵ representerer lavere alkyl, cyano, karbamoyl, karboksyl, acyl, acyloksyl, alkoksyl, alkoksylkarbonyl, trihalometyl eller hydroksogruppe, og n er et helt tall 2 til 6.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en tetrahydrobenzindolforbindelse. Siden denne tetrahydrobenzindolforbindelsen binder til serotoninreseptorer i kroppen, muliggjøres behandling og forebygging av sykdommer som induseres ved abnormitet i serotoninkontrollerende funksjoner, slik som manisk depressiv psykose, angst, schizofreni, søvnforstyrrelser, jetsyndrom, gastrointestinal sykdom, kardiovaskulær sykdom o.l. Den foreliggende oppfinnelse vedrører også et farmasøytisk preparat for anvendelse i behandling eller forebygging av mentalsykdommer.

I dagens samfunn forandres miljøet som omgir oss fort, og tilpasning til dette blir mer og mer vanskelig. En del som er for mye for tilpasning til det sosiale miljø akkumuleres således i våre kroppar som stress og forårsaker enkelte ganger abnormitet i ikke bare fysiske funksjoner men også mentale funksjoner. I behandling av abnorme mentale funksjoner har viktigheten av medikamentterapi vært mer og mer økende i tillegg til fysiologisk terapi, slik at utvikling av effektive medikamenter er blitt fremsatt.

Siden indikasjonen om virkningen av serotonin (5-HT) i sentralnervesystemet har klassifikasjon og fordeling av serotoninreseptorer blitt gradvis åpenbart. Gjennom den detaljerte analyse av serotoninreseptorer under anvendelse av molekylær biologisk teknikk i de senere år har 5-HT₁ og dens subtyper, 5-HT₂ og dens subtyper, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ o.l. blitt spesifisert og totalt 14 forskjellige serotoninreseptorer har blitt foreslått (R. D. Ward et al, Neuroscience, Vol. 64, pp. 1105 - 1111 (1995)). Undersøkelser på de fysiologiske funksjoner av serotoninreseptorer har også gjort fremskritt, og ikke bare deres relasjon til appetitt, regulering av kroppstemperatur, blodtrykksregulering og liknende kroppsfunksjoner men også deres relasjon til depresjon, angst, schizofreni, søvnforstyrrelser og liknende mentale funksjoner har blitt åpenbart (P. L. Bonate et al, Clinical Neuropharmacology, 14, pp. 1 - 16 (1991)). 5-HT_{1A} reseptoragonister, 5-HT₂ reseptorinhibitorer og 5-HT

gjenopptaksinhibitorer brukes faktisk nå på det kliniske området.

Det er også blitt rapportert at siden serotoninreseptor 5-HT₆ har affinitet særlig for en medikamentgruppe som er klassifisert som atypisk blant allerede kjente medikamenter for schizofrenibehandling, er serotoninreseptoren 5-HT₆ nært beslektet med effektiviteten til disse medikamenter (R. D. Ward et al, Neuroscience, Vol. 64, pp. 1105 - 1111 (1995)).

10

Roth B. L. et al (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268 (3), 163 - 170) har rapportert at flere atypiske medikamenter for schizofrenibehandling omfattende clozapin har sterk affinitet for 5HT₆ reseptoren, og flere typiske medikamenter for schizofrenibehandling viser høy affinitet for både 5HT₆ og 5HT₇ reseptorene.

Også Tollefson G. D. et al (Psychopharmacol. Bull., 1991, 27, 163 - 170) har rapportert at en 5HT_{1A} partiell agonist, buspiron, har høy terapeutisk effekt for pasienter som har både symptomer på depresjon og angst.

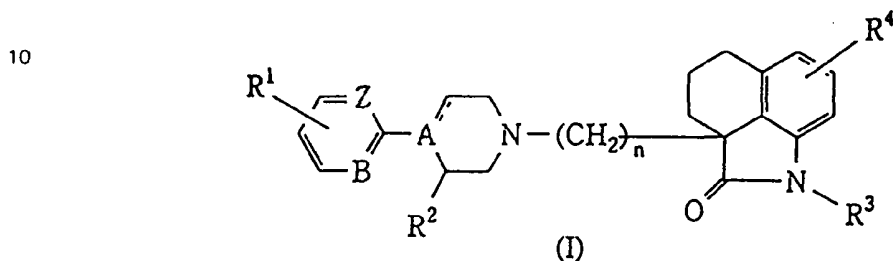
I tillegg har L. M. Caster et al (J. Med. Chem., Vol. 38, 4760 - 4763 (1994)) rapportert at visse N-butylpiperidiner inhiberer serotoninreseptor 5-HT₄ selektivitet og er anvendbare for behandling av irritabelt fordøyelsesorgansyndrom, og T. W. Lovenberg et al (Neuron, Vol. 11, 449 - 458 (1993)) har antatt at serotoninreseptor 5-HT₇ utøver en viktig funksjon i reguleringen av døgnrytmen til mennesker.

30

Som det er blitt beskrevet i det foregående, åpenbares funksjoner av serotoninreseptorer slik at stor interesse er rettet mot dannelsen av en kjemisk substans som utøver sin funksjon på en av disse serotoninreseptorene eller samtidig på et flertall av disse serotoninreseptorene, fordi det vil tilveiebringe farmasøytiske preparater som er anvendbare ikke bare for de fysiologiske undersøkelser på funksjonen av sentralnervesystemet og det perifere nervesystem men også for behandling og forebygging av ulike sykdommer som er ment å

være induisert av abnormiteten av intracerebrale og perifere serotoninkontrollerende funksjoner slik som schizofreni, manisk-depressiv psykose, angst, søvnforstyrrelser, jet-syndrom, gastrointestinal sykdom, migrene og unormalt blodtrykk og liknende kardiovaskulær sykdom.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en forbindelse som kjennetegnes ved at den representeres ved formel (I):



15

hvor A representerer N, CH, C med en dobbeltbinding eller CR⁵, hver av B og Z representerer uavhengig N eller CR¹, med den betingelse at A er N når B og/eller Z er N, R¹ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en C₁-C₄ alkylgruppe, en cyanogruppe, en trihalometylgruppe, en hydroksygruppe, en C₁-C₄ alkoksygruppe, en karbamoylgruppe eller en di-C₁-C₄ alkylkarbamoylgruppe, R² representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄ alkylgruppe, R³ representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄ alkylgruppe, R⁴ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroksygruppe, en C₁-C₄ alkoksygruppe, en C₁-C₄ acylgruppe, en C₁-C₄ alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe eller en C₁-C₄ acyloksygruppe, R⁵ representerer en C₁-C₄ alkylgruppe, en cyanogruppe, en C₁-C₄ acylgruppe, en C₁-C₄ alkoksygruppe, en C₁-C₄ alkoksykarbonylgruppe eller en hydroksygruppe, og n er et helt tall 2 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

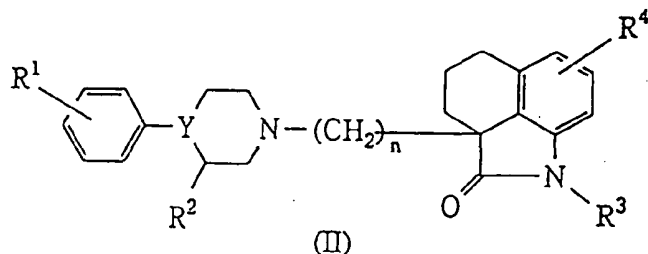
20

25

30

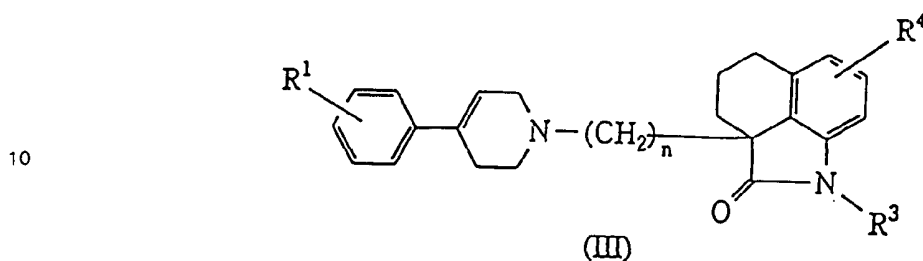
Forbindelsen med formel (I) i henhold til oppfinnelsen representeres i en utførelsesform ved formel (II):

35



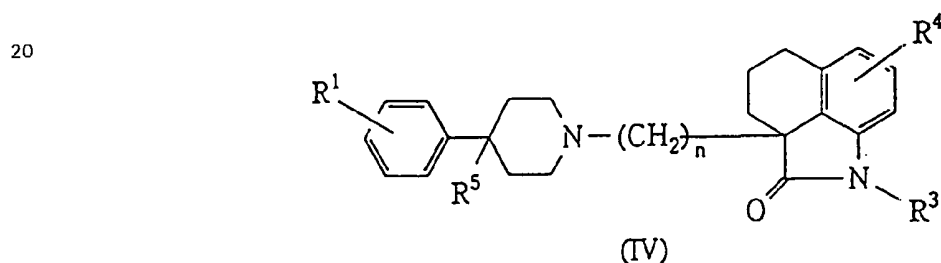
hvor Y representerer N eller CH, og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5 Forbindelsen med formel (I) i henhold til oppfinnelsen representeres i en ytterligere utførelsesform ved formel (III):



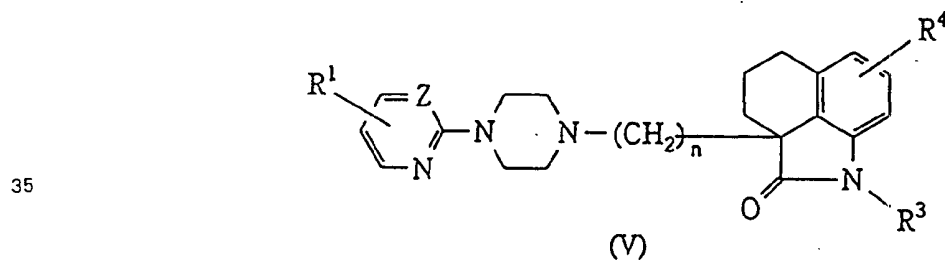
15 hvor R^1 , R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Forbindelsen med formel (I) i henhold til oppfinnelsen representeres i en ytterligere utførelsesform ved formel (IV):



hvor R^1 , R^3 , R^4 , R^5 og n er som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

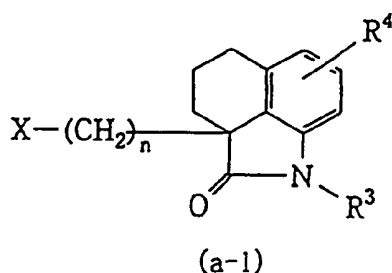
30 Forbindelsen med formel (I) i henhold til oppfinnelsen representeres i en ytterligere utførelsesform ved formel (V):



hvor R^1 , R^3 , R^4 , Z og n er som definert i det foregående, og R^1 er foretrukket et hydrogenatom, en C_1 - C_4 alkylgruppe, en

trihalometylgruppe eller en C₁-C₄ alkoksygruppe, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører også en forbindelse som er kjennetegnet ved at den representeres ved formel (a-1):



15 hvor X representerer et halogenatom, en metansulfonyloksy, etansulfonyloksy eller liknende alkylsulfonsyreester-rest eller en benzensulfonyloksy, p-toluensulfonyloksy eller liknende arylsulfonsyreester-rest, og R³, R⁴ og n er som definert i det foregående.

20 Den foreliggende oppfinnelse vedrører videre et farmasøytisk preparat for anvendelse i behandling eller forebygging av mentalsykdommer, som er kjennetegnet ved at det inneholder hvilken eller hvilke som helst av forbindelsene med formel (I) i henhold til oppfinnelsen, eller et farmasøytisk
25 akseptabelt salt derav.

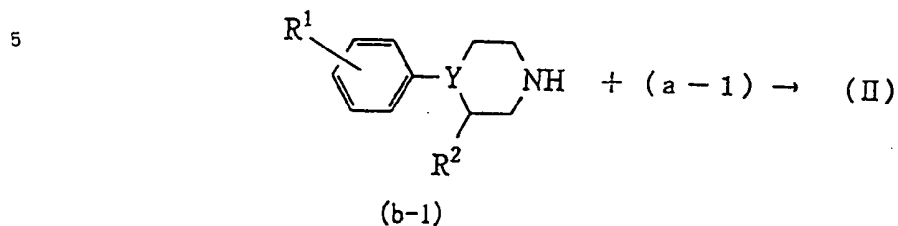
Forbindelsene som tilveiebringes ved den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved hjelp av de kjemiske syntesemetoder som beskrevet i det etterfølgende. I de etterfølgende beskrivelser vedrørende de kjemiske substanser ifølge den foreliggende oppfinnelse og fremstillingsmetoder derav, betyr betegnelsen "halogenatom" fluoratom, kloratom, bromatom eller jodatom, betegnelsen "C₁-C₄ alkyl" betyr en metyl, etyl eller liknende alkylgruppe med en kjede som har 1
30 til 4 karbonatomer, en isopropyl, isobutyl, t-butyl eller liknende alkylgruppe med forgrenet kjede, og betegnelsen "base for anvendelse som en katalysator" betyr natriumhydroksyd, kaliumkarbonat, trietylamin e.l.

I formelen (I) representerer R^1 et hydrogenatom, et halogenatom, en C_1 - C_4 alkylgruppe, en cyanogruppe, en trihalometylgruppe (hvor de tre halogenatomer er som definert i det foregående og kan være like eller forskjellig fra hverandre, og
5 en trifluormetylgruppe er foretrukket), en hydroksygruppe, en C_1 - C_4 alkoksygruppe (som har 1 til 4 karbonatomer, slik som metoksy og etoksy), en karbamoylgruppe eller en di- C_1 - C_4 alkylkarbamoylgruppe (alkyldelen er foretrukket en lavere alkyl, slik som dimetylkarbamoyl), R^2 representerer et
10 hydrogenatom eller en C_1 - C_4 alkylgruppe, R^3 representerer et hydrogenatom eller en C_1 - C_4 alkylgruppe, R^4 representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroksygruppe, en C_1 - C_4 alkoksygruppe (som har 1 til 4 karbonatomer, slik som metoksy og etoksy), en C_1 - C_4 acylgruppe (som har 1 til 4 karbonatomer,
15 slik som acetyl), en C_1 - C_4 alkoksykarbonylgruppe (som har 1 til 4 karbonatomer, slik som metoksykarbonyl og etoksykarbonyl), en karbamoylgruppe eller en C_1 - C_4 acyloksygruppe (som har 1 til 4 karbonatomer, slik som acetoksy), og R^5 representerer en C_1 - C_4 alkylgruppe, en cyanogruppe, en C_1 - C_4
20 acylgruppe (som har 1 til 4 karbonatomer, slik som acetyl), en C_1 - C_4 alkoksygruppe (som har 1 til 4 karbonatomer, slik som metoksy og etoksy), en C_1 - C_4 alkoksykarbonylgruppe (som har 1 til 4 karbonatomer) eller en hydroksygruppe.

25 Disse substituentgruppene i den tidligere angitte formel (I) kan anvendes for substituentgruppene for bruk i de andre formlene (II) til (V).

I den generelle formel (I) kan i tillegg R^1 være substituert
30 uavhengig for alle hydrogenatomer på ringen (omfattende et tilfelle hvor B og Z er CR^1) slik at selv om den er fullstendig usubstituert med andre substituentgrupper enn et hydrogenatom, kan den være substituert med de samme eller
forskjellige substituentgrupper forskjellig fra et hydrogenatom ved en stilling eller flere stillinger. En slik generell
35 ide for substituentgrupper kan anvendes for R^4 og også for substituentgruppene for anvendelse i de andre formlene (II) til (V).

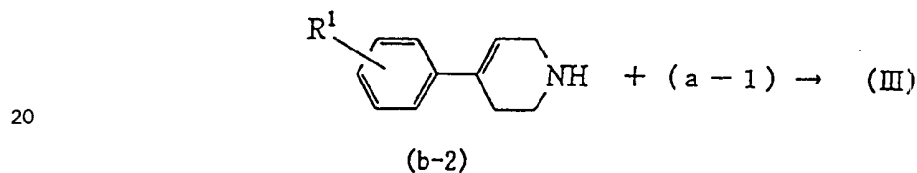
Forbindelsen (II) kan oppnås ved å la forbindelsen (a-1) og en forbindelse (b-1) reagere med hverandre i samsvar med reaksjonsbetingelsene for dannelsen av forbindelser (I).



10

I formlene i det ovennevnte reaksjonsskjema er Y, R¹ og R² som definert i det foregående.

Forbindelsen (III) kan oppnås ved å la forbindelsen (a-1) og en forbindelse (b-2) reagere med hverandre i samsvar med reaksjonsbetingelsene for dannelsen av forbindelse (I).

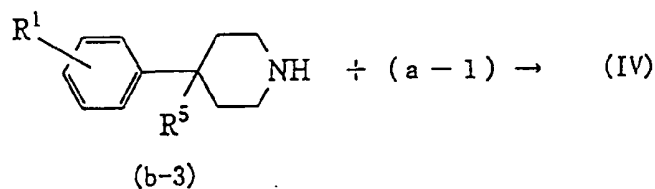


I formlene i reaksjonsskjemaet ovenfor er R¹ som definert i det foregående.

25

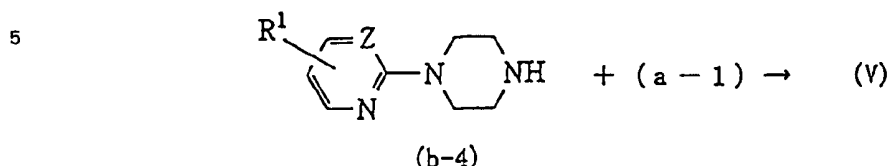
Forbindelsen (IV) kan oppnås ved å la forbindelsen (a-1) og en forbindelse (b-3) reagere med hverandre i samsvar med reaksjonsbetingelsene for dannelsen av forbindelse (I).

30



35 I formlene i reaksjonsskjemaet ovenfor er R¹ og R⁵ som definert i det foregående.

Forbindelsen (V) kan oppnås ved å la forbindelsen (a-1) og en forbindelse (b-4) reagere med hverandre i samsvar med reaksjonsbetingelsene for dannelsen av forbindelse (I).



10 I formlene i det ovennevnte reaksjonsskjema er R^1 , Z og n som definert i det foregående.

Forbindelsen (b-1) som material for syntese av den tidligere angitte forbindelse (II) er et medlem av 1-fenylpiperaziner
 15 når Y er N eller et medlem av 4-fenylpiperidiner når Y er CH. Videre er forbindelsen (b-2) som material for syntese av forbindelsen (III) et medlem av 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridiner.

20 Illustrerende typiske eksempler på 1-fenylpiperaziner er vist i det følgende; 1-fenylpiperazin, 1-(2-fluorfenyl)piperazin, 1-(4-fluorfenyl)piperazin, 1-(2-klorfenyl)piperazin, 1-(3-klorfenyl)piperazin, 1-(4-klorfenyl)piperazin, 1-(4-bromfenyl)piperazin, 1-(2-metoksyfenyl)piperazin, 1-(3-metoksyfenyl)piperazin,
 25 1-(4-metoksyfenyl)piperazin, 1-(2-etoksyfenyl)piperazin, 1-(2-isopropyloksyfenyl)piperazin, 1-(3-trifluormetylfenyl)piperazin, 1-(2-metylfenyl)piperazin, 1-(3-metylfenyl)piperazin, 1-(4-metylfenyl)piperazin, 1-(2,3-dimetylfenyl)piperazin, 1-(2,5-dimetylfenyl)piperazin,
 30 1-(2,6-dimetylfenyl)piperazin, 1-(3,4-dimetylfenyl)piperazin, 1-(4-nitrofenyl)piperazin, 1-(4-acetylfenyl)piperazin, 1-(2-acetylfenyl)piperazin, 1-(3-metylfenyl)-2-metyl-piperazin, 1-(4-klorfenyl)-2-metyl-piperazin, 1-(3-metoksyfenyl)-2-metyl-piperazin, 4-(4-sulfamoyl)-piperazin, 4-(4-karbamoyl-fenyl)piperazin og liknende.
 35

Illustrerende typiske eksempler på 4-fenylpiperidiner er vist i det følgende; 4-fenylpiperidin, 4-(4-fluorfenyl)piperidin, 4-(4-klorfenyl)piperidin, 4-(4-bromfenyl)piperidin,

4-(3-trifluormetylfenyl)piperidin, 4-(4-klor-3-trifluormetyl-
fenyl)piperidin, 4-(2-metoksyfenyl)piperidin og liknende.

Illustrerende typiske eksempler på 4-fenyl-1,2,3,6-tetra-
5 hydroropyridiner er vist i det følgende; 4-fenyl-1,2,3,6-
tetrahydroypyridin, 4-(4-klorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydroypyridin,
4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydroypyridin, 4-(2-metoksy-
fenyl)-1,2,3,6-tetrahydroypyridin, 4-(4-metylfenyl)-1,2,3,6-
tetrahydroypyridin og liknende.

10

Forbindelsen (b-3) som material for syntese av den tidligere
angitte forbindelse (IV) er et medlem av 4-fenylpiperidiner
hvor 4-stillingen R⁵ kan ha de tidligere nevnte andre substi-
tuentgrupper enn hydrogenatom.

15

Illustrerende eksempler på slike 4-fenylpiperidiner omfatter
4-hydroksy-4-fenylpiperidin, 4-cyano-4-fenylpiperidin,
4-metoksy-4-fenylpiperidin, 4-metyl-4-fenylpiperidin,
4-acetyl-4-fenylpiperidin, 4-karboksy-4-fenylpiperidin,
20 4-metoksykarbonyl-4-fenylpiperidin, 4-(4-klorfenyl)-4-
hydroksypiperidin, 4-(4-bromfenyl)-4-hydroksypiperidin,
4-(3-trifluormetylfenyl)-4-hydroksypiperidin og liknende.

Forbindelsen (b-4) som material for syntese av den tidligere
25 angitte forbindelse (V) er et medlem av piperaziner som har
en nitrogenholdig heterosyklisk ring på 1-stillingen.

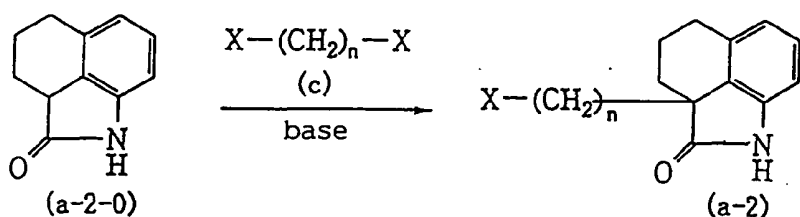
Illustrerende eksempler på slike piperaziner er vist i det
etterfølgende; 1-(2-pyridyl)piperazin,
30 1-(3-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazin,
1-(4-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazin,
1-(5-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazin,
1-(6-trifluormetylpyridin-2-yl)piperazin,
pyrimidin-2-yl-piperazin.

35

Forbindelsen med formel (a-1) som det andre av materialene
for anvendelse i syntesen av forbindelsen ifølge den
foreliggende oppfinnelse representert ved formel (I)
fremstilles fra kommersielt tilgjengelige reagenser på den

følgende måten. Det vil si, i tilfellet med en forbindelse (a-2) hvor R^3 og R^4 i formelen (a-1) begge er hydrogenatomer anvendes 2a,3,4,5-tetrahydrobenz(cd)indol-2(1H)-on (a-2-0) som en første reagens,

5



10

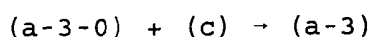
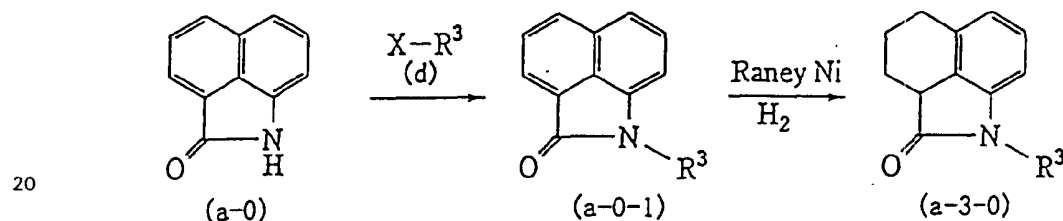
og den aktuelle forbindelse fremstilles ved å la denne reagensen reagere med en andre reagens med formelen (c), $X-(CH_2)_n-X$ (hvor X og n er som definert i det foregående), i et inert løsningsmiddel i nærvær av en base. Foretrukket kan dimetylformamid eksemplifiseres som løsningsmiddelet, og natriumhydrid som base.

Eksempler på forbindelsen (c) omfatter slike hvor X er et halogenatom slik som kloratom, bromatom og jodatom, og dens mer foretrukne eksempel omfatter 1,3-dibrompropan, 1,4-dibrombutan, 1,5-dibrompentan og 1,6-dibromheksan. Andre eksempler på forbindelsen (c) omfatter disulfonsyreestere, og 1,3-dimetansulfonyloksypropan og liknende alkylsulfonsyrediester eller 1,4-dibenzensulfonyloksybutan og liknende arylsulfonsyrediester kan anvendes.

Forbindelsen (c) tilhører et såkalt reaktivt mellomprodukt og kan oppnås som en syntetisk reagens eller syntetiseres fra dioler representert ved en formel $HO-(CH_2)_n-OH$ (hvor n er et helt tall 2 til 6). Det vil si at det kan oppnås som et dihalogenid ved å la dioler reagere med tionylklorid eller tionylbromid eller som et disulfonat ved å la dioler reagere med metallsulfonylklorid eller liknende alkylsulfonsyrehalogenid eller benzensulfonylklorid eller liknende arylsulfonsyrehalogenid. Som et annet eksempel på halogeneringen kan i tillegg en halogeneringsreaksjon som utføres ved anvendelse av karbontetraklorid eller karbontetrabromid i nærvær av trifenyfosfin også anvendes.

En forbindelse (a-3) hvor R^4 i forbindelsen (a-1) er et hydrogenatom og R^3 ikke er et hydrogenatom kan oppnås ved å anvende en forbindelse (a-0) nemlig benz(cd)indol-2(1H)-on, som utgangsmaterial, materialet får reagere med en forbindelse representert ved formelen (d) (hvor X er et halogenatom, en metansulfonyloksy, etansulfonyloksy eller liknende alkylsulfonsyreester-rest eller en benzensulfonyloksy, p-toluensulfonyloksy eller liknende arylsulfonsyreester-rest, og R^3 er en lavere alkyl eller aralkylgruppe) i nærvær av en base for å oppnå en forbindelse (a-0-1), og la den resulterende forbindelse undergå sin reaksjon under anvendelse av Raney-nikkel som en katalysator i en hydrogenatmosfære for å oppnå en forbindelse (a-3-0) og deretter får den således oppnådde forbindelse reagere med forbindelsen (c).

15



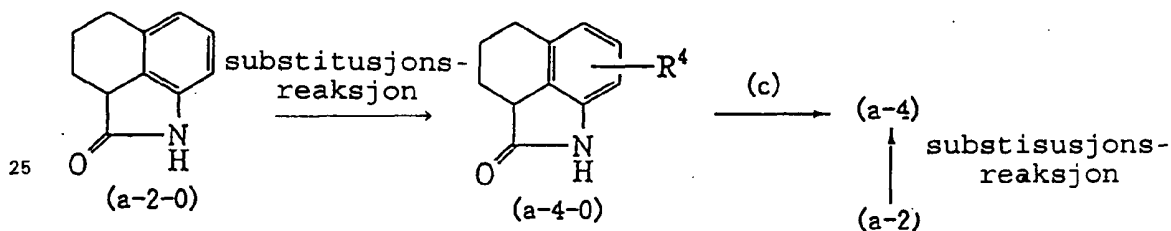
25 Eksempel på forbindelsen (d) vist i det ovennevnte reaksjons-skjema omfatter dem hvor X er et halogenatom slik som klor, brom og jod, og mer foretrukne eksempler på forbindelsen (d) omfatter brommetan, jodmetan, brometan, jodetan, 1-brom-2-metylpropan, 1-jod-2-metylpropan, 1-brompropan og 1-brombutan. Andre eksempler på forbindelsen (d) omfatter sulfonsyreestere, og metylmetansulfonat og liknende alkylsulfonsyreestere eller 1-benzensulfonyloksyetan og liknende arylsulfonsyreestere kan anvendes.

35 Forbindelsen (d) oppnås generelt som en kommersielt tilgjengelig reagens eller syntetiseres fra alkoholer representert ved en formel HO-R³ (hvor R^3 er som definert i det foregående) på samme måte som tilfellet med forbindelsen (c).

Som vist i det tidligere angitte reaksjonsskjema, omdannes forbindelsen (a-0-1) til forbindelsen (a-3-0) gjennom dens katalytiske hydrogenering i nærvær av Raney-nikkel. Denne reaksjonen utføres etter fortynning med et polart løsningsmiddel eller et ikke-polart løsningsmiddel og forløper under vanlig trykk eller satt under trykk. Eksempler på løsningsmiddelet som skal anvendes omfatter vann, alkohol, eddiksyre og liknende polare løsningsmidler og eter, benzen, heksan og liknende ikke-polare løsningsmidler.

10

En forbindelse (a-4) hvor R^3 i forbindelsen (a-1) er et hydrogenatom og R^4 ikke er et hydrogenatom kan oppnås ved å utføre substitusjonsreaksjon av minst en av 6- til 8-stillingene på den aromatiske ring i forbindelsen (a-2-0), idet det derved først oppnås en forbindelse (a-4-0), og deretter får den således oppnådde forbindelsen reagere med forbindelsen (c), eller ved å utføre substitusjonsreaksjon av minst en av 6- til 8-stillingene i den aromatiske ring i forbindelsen (a-1-0) hvor R^3 og R^4 i forbindelsen (a-1) er hydrogenatomer.



Det er ønskelig å utføre innføring av en substituentgruppe i den aromatiske ring ved hjelp av en velkjent aromatisk elektrofil substitusjonsreaksjon. Eksempler på den aromatiske elektrophile substitusjonsreaksjon omfatter halogenering, alkylering og acylering under anvendelse av Friedel-Crafts reaksjon, nitrering o.l.

35 I et foretrukket eksempel på halogenering utføres reaksjonen ved en temperatur fra 0°C til tilbakeløpstemperatur i et løsningsmiddel slik som karbondisulfid, karbontetraklorid, kloroform, diklormetan, 1,2-dikloretan og eddiksyre i nærvær eller fravær av en passende katalysator. Eksempler på

halogeneringsmiddel som kan anvendes omfatter fluor, klor, brom og jod, så vel som usubstituerte eller substituerte N-fluorpyridiniumsalter slik som 1-fluorpyridiniumtrifurat og 1-fluor-2,6-diklorpyridiniumtetrafluorborat, N-fluor-N-alkyl-
5 sulfonamider slik som N-fluor-N-propyl-p-toluensulfonamid, N-fluorsulfonimider slik som N-fluorbenzensulfonimid, natriumhypokloritt, N-bromsuccinimid o.l.

Friedel-Crafts reaksjonen utføres ved en temperatur fra 0°C
10 til tilbakeløpstemperatur i et løsningsmiddel slik som karbondisulfid, kloroform, diklormetan, 1,2-dikloretan og nitrobenzen i nærvær av en katalysator. Eksempler på alkyl-eringsmiddel som kan anvendes omfatter halogenerte hydrokarboner så vel som alkoholer slik som metanol og etanol og
15 olefinforbindelser slik som propen. Eksempler på acyleringsmidler som kan anvendes omfatter acylhalogenider slik som acetylklorid og propylklorid, så vel som syreanhydrider slik som eddiksyreanhydrid, og karboksylsyrer slik som eddiksyre og propionsyre. Alternativt oppnås et syrekloridderivat ved
20 anvendelse av oksalsyreklorid, trifosgen eller liknende og etterfølgende hydrolyse under anvendelse av vann, alkohol, aminer og liknende for å omdanne det til henholdsvis karboksylsyrederivat, esterderivat og aminderivat. Eksempler
25 på katalysatorer som kan anvendes omfatter ønskelig Lewis-syrer slik som aluminiumklorid, jernklorid, bortrifluorid, tinnklorid og sinkklorid, så vel som protonsyrer slik som hydrogenfluorid, svovelsyre og polyfosforsyre.

I et eksempel på nitrering utføres reaksjonen under anvendelse av konsentrert salpetersyre og konsentrert svovelsyre
30 eller under anvendelse av salpetersyre i vann, eddiksyre eller eddiksyreanhydridoppløsning. I tillegg kan det også anvendes etylnitrat og liknende salpetersyreestere, acetylnitrat og liknende blandede syrer og nitroniumtetrafluorborat
35 og liknende nitroniumsalter.

Ettersom anledningen krever, kan substituentgruppen R⁴ innført i den aromatiske ringen omdannes til en annen substituentgruppe ved hjelp av en kjemisk reaksjon. Reaksjonen kan

utføres enten før reaksjonen med forbindelsen (b) eller etter fullførelse av reaksjonen med forbindelsen (b).

For eksempel kan acetylgruppe eller liknende acylgruppe
5 omdannes til tilsvarende acyloksygruppe ved å la den reagere med peroksyd slik som m-klorperbenzosyre og pertrifluoreddiksyre i nærvær av trifluoreddiksyre eller liknende syrekatalysator ettersom anledningen krever, som derved bevirker innlemmelse av oksygenatom mellom den aromatiske ring og
10 karbonylgruppen. Deretter kan acyloksygruppen omdannes til hydroksylgruppe ved å fjerne acylgruppen gjennom hydrolyse eller en liknende metode og deretter til en alkoksygruppe ved reaksjon av metyljodid eller liknende alkyleringsmiddel i nærvær av en base slik som kaliumkarbonat og natrium-
15 bikarbonat. Videre kan en metoksykarbonylgruppe eller liknende estergruppe omdannes til karbamoylgruppe, et amidderivat, et hydrasidderivat, et hydroksaminsyrederivat e.l., når den får reagere, direkte eller etter dens hydrolyse til karboksylsyre, med ammoniakk, et primært amin, et sekundært
20 amin, hydrasin, hydroksylamin eller liknende via en aktiv ester eller liknende reaktivt derivat.

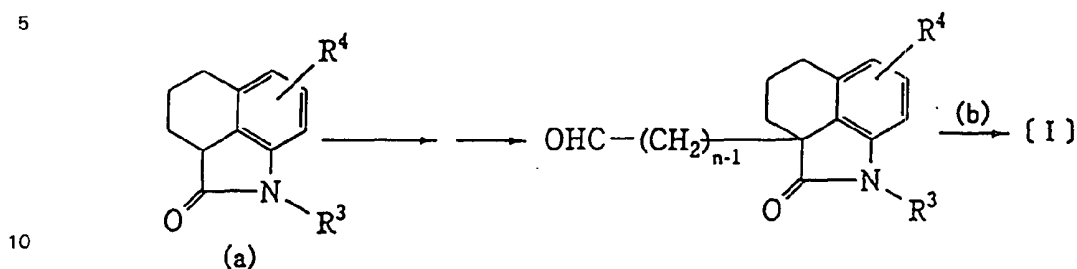
Videre, når forbindelsen (I) hvor R^3 og R^4 har substituentgrupper forskjellig fra et hydrogenatom syntetiseres er det
25 ønskelig at forbindelsen (a-3) eller (a-3-0) først oppnås, substitusjon av et hydrogenatom på den aromatiske ring utføres på samme måte som beskrevet i det foregående og deretter får den således oppnådde forbindelse reagere med forbindelsen (b), direkte i det førstnevnte tilfellet eller
30 etter omdanning derav til forbindelsen (a-1) ved reaksjon derav med forbindelsen (c) i det sistnevnte tilfellet.

I tillegg kan forbindelsen (I) også syntetiseres ved hjelp av den følgende metode.

35

Forbindelsen (I) kan også syntetiseres ved anvendelse av en alkenforbindelse representert ved en formel $CH_2=CH-(CH_2)_{n-1}-X$ (hvor n og X er som definert i det foregående) eller ved anvendelse av forbindelser representert ved formel $W-(CH_2)_n-X$

(hvor W er en beskyttet hydroksylgruppe (f.eks. benzyloksy-
gruppe, acyloksygruppe o.l.), og n og X er som definert i det
foregående), i stedet for forbindelsen (c). Det vil si, som
vist i det følgende reaksjonsskjema



kan den aktuelle forbindelse (I) oppnås ved å la forbindelsen
(a) reagere med disse forbindelsene i nærvær av en base og
deretter å la osmiumtetroksyd og natriumperiodat reagere med
15 alkenene for å bevirke omdanning til en aldehydforbindelse,
eller, etter avbeskyttelse av W, å utføre oksydasjon for å
bevirke omdanning til en aldehydforbindelse og deretter å
utføre reduserende aminoalkyleringsreaksjon av aldehyd-
forbindelsen med forbindelsen (b) under anvendelse av
20 natriumtriacetoksyborat eller liknende reduksjonsmiddel.

I syntesen av forbindelsen ifølge den foreliggende opp-
finnelse utføres rensing av den aktuelle forbindelsen fra
reaksjonsblandingen ved å benytte vanlig anvendte teknikker
25 på området kjemisk syntese, nemlig ved å bevirke partisjons-
ekstraksjon av reaksjonsproduktet til vann og et organisk
løsningsmiddel som eventuelt ikke blandes med vann, slik som
benzen, toluen, etylacetat, butylacetat, metylisobutylketon,
kloroform, diklormetan eller liknende løsningsmiddel, og
30 deretter å utføre konsentrering, krystallisering og liknende
teknikker. Ettersom anledningen krever, kan også fraksjonell
rensing utføres f.eks. ved hjelp av kolonnekromatografi under
anvendelse av alumina eller silikagel.

35 Når den er et amin foreligger forbindelsen (I) ifølge den
foreliggende oppfinnelse som en base. Som en følge danner
den salter med et antall uorganiske og organiske syrer, og en
slik egenskap anvendes for dens midlertidige former som
farmasøytiske preparater. Det vil si at i dens

fremstillingsprosess muliggjør surgjøring av forbindelsen solubilisering og ekstraksjonsrensing derav i et polart løsningsmiddel slik som vann slik at den kan isoleres som et salt med ønskelige fysisk-kjemiske egenskaper, og ved å
5 anvende det til farmasøytiske preparater kan det utgjøre et farmakologisk akseptabelt salt. Eksempler på saltet som kan dannes omfatter syreaddisjonssalter med uorganiske syrer slik som saltsyre, salpetersyre, hydrobromsyre og svovelsyre eller med alifatiske monokarboksylsyrer, dikarboksylsyrer,
10 hydroksyalkansyrer, hydroksyalkandisyre aminosyrer o.l., så vel som salter avledet fra aromatiske syrer, alifatiske og aromatiske sulfonsyrer og liknende ikke-toksiske organiske syrer. Eksempler på slike syre-addisjonssalter omfatter hydroklorid, hydrobromid, nitrat, sulfat, hydrogensulfat,
15 fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, acetat, propionat, tartrat, oksalat, malonat, succinat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, ftalat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, citrat, laktat, malat, glykolat o.l.

20 Disse syreaddisjonssalter beskrevet i det foregående er viktige også som farmakologisk akseptable farmasøytiske preparater, og det synes som om de har fordeler som farmasøytiske preparater når det gjelder fremstilling av medikamenter og dispergerende og absorberende evne når
25 administrert til menneskekroppen.

Et farmasøytisk preparat som inneholder forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse som en aktiv bestanddel kan administreres til mennesker og dyr gjennom en rute med oral
30 administrasjon eller parenteral administrasjon (f.eks. intravenøs injeksjon, intramuskulær injeksjon, subkutan injeksjon, rektal administrasjon, perkutan absorpsjon o.l.). Det farmasøytiske preparat inneholdende forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse som en aktiv bestanddel kan således
35 tildannes i passende doseringsformer avhengig av hver administrasjonsrute.

Illustrerende eksempler på doseringsformer omfatter tablett, kapsler, pulver, granuler, siruper og liknende som

orale preparater og intravenøse, intramuskulære og liknende injeksjoner, rektale administrasjonspreparater, oljeaktige suppositoria, vandige suppositoria og liknende som parenterale preparater.

5

Hvert av disse ulike preparater kan fremstilles på vanlig måte ved å benytte generelt anvendte fyllstoffer, disintegrasjonsmidler, bindemidler, smøremidler, fargestoffer o.l.

10 For eksempel kan laktose, glukose, maisstivelse, sorbitol, krystallinsk cellulose og liknende eksemplifiseres som fyllstoffer, stivelse, natriumalginat, gelatinpulver, kalsiumkarbonat, kalsiumcitrat, dekstrin og liknende kan
15 anføres som disintegrasjonsmidler, dimetylcellulose, polyvinylalkohol, polyvinyleter, metylcellulose, etylcellulose, akasie, gelatin, hydroksypropylcellulose, polyvinylpyrrolidon og liknende kan eksemplifiseres som bindemidler, og talk, magnesiumstearat, polyetylglykol, herdet planteolje og liknende kan eksemplifiseres som smøremidler. I tillegg kan
20 de tidligere nevnte injeksjoner fremstilles ved videre å tilsette en buffer, en pH-reguleringsmiddel, et stabiliseringsmiddel og liknende ettersom anledningen krever.

Selv om mengden av forbindelsen ifølge den foreliggende
25 oppfinnelse i det farmasøytiske preparat varierer avhengig av dens doseringsformer, kan den anvendes i en mengde på generelt fra 0,1 til 50 vekt%, foretrukket fra 0,1 til 20 vekt%, basert på det totale preparat. Dens dose bestemmes eventuelt i hvert tilfelle idet alder, kroppsvekt, kjønn, forskjell i
30 sykdommer, grad av symptomer og liknende hos hver pasient tas i betraktning, men dosen er innen området generelt fra 1 til 1000 mg, foretrukket fra 1 til 300 mg, pr. døgn pr. voksen, og den daglige dosen administreres en gang pr. døgn eller ved å oppdele den i flere doser pr. døgn.

35

Det farmasøytiske preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse kan anvendes for behandling eller forebygging av manisk-depressiv psykose, angst, schizofreni, gastrointestinal sykdom, jetsyndrom o.l.

BESTE MÅTE FOR UTFØRELSE AV OPPFINNELSEN:

Eksempler og forsøkseksempler i samsvar med oppfinnelsen gis i det etterfølgende som illustrasjon.

5 Eksempel 1:

2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (3,0 g, 17 mmol)
ble oppløst i vannfritt N,N-dimetylformamid (120 ml). Dertil
ble det tilsatt et oljeaktig natriumhydrid (760 mg, 19 mmol),
10 og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i
1 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1,4-dibrombutan
(6,3 ml, 52 mmol) og igjen omrørt i 17 t. Løsningsmiddelet
ble avdampet under redusert trykk, og den således oppnådde
rest blandet med etylacetat, vann og saltsyre (1 N). Reak-
15 sjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med
mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat.
Forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet
under redusert trykk ble deretter separert og rensert ved
hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 1,8 g av den i
20 overskriften angitte forbindelse (5,8 mmol, 33% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.17 - 1.28 (1 H, m), 1.32 - 1.51 (2 H, m),
1.72 - 1.90 (5 H, m), 2.06 - 2.19 (2 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80
- 2.89 (1 H, m), 3.30 (2 H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.67 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz),
25 6.81 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (1 H, dd), 7.34 (1 H, br s); MV 308.22
($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}$); Massespektrum ESI m/z 307:309 = 1:1 (M)⁺

Eksempel 2:

30 2a-(3-brompropyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (1,0 g, 5,8 mmol)
ble oppløst i vannfritt N,N-dimetylformamid (40 ml). Dertil
ble det tilsatt natriumhydrid (230 mg, 5,8 mmol), og den
resulterende oppløsning ble omrørt ved 60°C i 1 t. Reak-
35 sjonsoppløsningen ble blandet med 1,3-dibrompropan (1,8 ml,
17 mmol) og igjen omrørt i 2 t. Løsningsmiddelet ble
avdampet under redusert trykk, og den således oppnådde rest
blandet med etylacetat og vann. Reaksjonsproduktet ble
ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet saltoppløsning

og tørket med vannfritt natriumsulfat. Forbindelsen oppnådd ved avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble deretter separert og rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 150 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,51 mmol, 8,8% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.32 - 1.44 (1 H, m), 1.62 - 1.73 (1 H, m), 1.81 - 2.03 (1 H, m), 2.08 - 2.22 (2 H, m), 2.62 - 2.71 (1 H, m), 2.83 - 2.92 (1 H, m), 3.24 - 3.34 (2 H, m), 6.69 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (1 H, dd), 7.70 (1 H, br s); MV 294.19 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}$); Massespektrum EIMS m/z 293:295 = 1:1 (M)⁺

Eksempel 3:

2a-(5-brompentyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (1,0 g, 5,8 mmol) ble oppløst i vannfritt N,N-dimetylformamid (40 ml). Det ble tilsatt dertil natriumhydrid (250 mg, 6,3 mmol) og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 1 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1,5-dibrompentan (2,4 ml, 17 mmol) og igjen omrørt i 17 t. Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk og den således oppnådde rest ble blandet med etylacetat og vann. Reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk ble deretter separert og rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 230 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,70 mmol, 12% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 - 1.15 (1 H, m), 1.25 - 1.44 (4 H, m), 1.71 - 1.92 (5 H, m), 2.02 - 2.19 (2 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.77 - 2.90 (1 H, m), 3.32 (2 H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.67 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.12 (1 H, dd), 7.30 (1 H, br s); MV 322.24 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}$); Massespektrum EIMS m/z 321:323 = 1:1 (M)⁺

Eksempel 4:

4-fenylpiperidin-hydroklorid

1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridin-hydroklorid (200 mg, 1,0 mmol) og 10% palladium-karbon (30 mg) ble omrørt i metanol (2 ml) i 19 t. i en hydrogenatmosfære. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og den resulterende rest ble grundig vasket med metanol. Deretter ble filtratet og væskeoppløsningen kombinert og inndampet under redusert trykk til å gi 190 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,95 mmol, 93% utbytte)..

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.01 - 2.10 (2 H, m), 2.17 - 2.30 (2 H, m), 2.72 - 2.82 (1 H, m), 2.98 - 3.07 (2 H, m), 3.60 - 3.68 (2 H, m), 7.22 - 7.29 (3 H, m), 7.31 - 7.37 (2 H, m); MV 197.71 (C₁₁H₁₆ClN); Massespektrum EIMS m/z 161 (M)⁺

Eksempel 5:

2a-[4-(4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (220 mg, 0,72 mmol), 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (150 mg, 0,79 mmol) og kaliumkarbonat (150 mg, 1,1 mmol) ble omrørt i vannfritt N,N-dimetylformamid (5 ml) ved 50°C i 4 t. Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk og den således oppnådde rest ble blandet med etylacetat og vann. Reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk ble deretter separert og rensert ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 280 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,68 mmol, 94% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.15 (4 H, m), 1.26 - 1.51 (4 H, m), 1.76 - 1.92 (3 H, m), 2.07 - 2.20 (2 H, m), 2.25 - 2.38 (2 H, m), 2.54 - 2.68 (5 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.05 (4 H, br s), 3.85 (3 H, s), 6.84 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 6.88 - 7.00 (3 H, m), 7.12 (1 H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.42 (1 H, br s); MV 419.57 (C₂₆H₃₃N₃O₂); Massespektrum ESI m/z 420 (M + H)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 456.03 ($C_{26}H_{34}ClN_3O_2$); Massespektrum EIMS m/z 419 (M-HCl)⁺

5 Eksempel 6:

2a-[4-(4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 1,2,3,6-tetrahydro-4-
10 fenylpyridin-hydroklorid ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (utbytte 56%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.16 (1 H, m), 1.25 - 1.55 (4 H, m),
1.77 - 1.93 (3 H, m), 2.07 - 2.20 (2 H, m), 2.29 - 2.42 (2 H, m), 2.50
15 - 2.57 (2 H, m), 2.60 - 2.69 (3 H, m), 2.80 - 2.89 (1 H, m), 3.10 (2
H, dd, J = 6.3, 2.7 Hz), 6.02 (1 H, s), 6.67 (1 H, d, J = 7.8 Hz),
6.80 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.11 (1 H, dd), 7.19 - 7.38 (5 H, m), 7.54
(1 H, br s); MV 386.54 ($C_{26}H_{30}N_2O$); Massespektrum EIMS m/z 386 (M)⁺

20

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 423.00 ($C_{26}H_{31}ClN_2O$); Massespektrum EIMS m/z 386 (M-HCl)

25 Eksempel 7:

2a-[4-(4-(2-etoksyfenyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-(2-etoksyfenyl)piperazin-
30 hydroklorid ble anvendt istedet for 4-(2-metoksyfenyl)piperazin.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.14 (1 H, m), 1.32 - 1.39 (1 H, m),
1.44 (3 H, t, J = 7.1 Hz), 1.75 - 1.92 (3 H, m), 2.08 - 2.19 (2 H,
35 m), 2.25 - 2.38 (2 H, m), 2.53 - 2.69 (5 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m),
3.02 - 3.14 (4 H, br s), 4.05 (2 H, q), 6.67 (1 H, d, J = 7.6 Hz),
6.79 - 6.98 (5 H, m), 7.11 (1 H, dd, J = 8.0 Hz), 7.39 (1 H, br s);
MV 433.59 ($C_{27}H_{35}N_3O_2$); Massespektrum TS m/z 434 (M + H)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 470.05 ($C_{27}H_{36}ClN_3O_2$); Massespektrum EIMS m/z 433 ($M-HCl$)⁺

5 Eksempel 8:

2a-[4-(4-fenylpiperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-benz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-fenylpiperazin-hydroklorid ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (utbytte 10 91%).

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.03 - 1.15 (1 H, m), 1.25 - 1.51 (4 H, m), 1.75 - 1.92 (3 H, m), 2.07 - 2.20 (2 H, m), 2.24 - 2.36 (2 H, m), 2.49 - 2.56 (4 H, m), 2.60 - 2.69 (1 H, m), 2.80 - 2.88 (1 H, m), 3.13 - 3.19 (4 H, m), 6.67 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.79 - 6.86 (2 H, m), 6.91 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.11 (1 H, dd), 7.22 - 7.29 (2 H, m), 7.50 (1 H, br s); MV 389.54 ($C_{25}H_{31}N_3O$); Massespektrum EIMS m/z 389 (M)⁺

20

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 426.00 ($C_{25}H_{32}ClN_3O$); Massespektrum LC m/z 390 (M + H)⁺

25 Eksempel 9:

2a-[4-(4-fenylpiperidyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-benz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-fenylpiperidin-hydroklorid (eksempel 4) ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)-piperazin (utbytte 91%).

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.02 - 1.14 (1 H, m), 1.22 - 1.54 (4 H, m), 1.75 - 1.93 (7 H, m), 2.07 - 2.20 (2 H, m), 2.23 - 2.36 (2 H, m), 2.41 - 2.51 (1 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 2.95 - 3.04 (2 H, m), 6.67 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (1 H, dd), 7.26 - 7.24 (3 H, m), 7.25 - 7.33 (3 H, m); MV 388.55 ($C_{26}H_{32}N_2O$); Massespektrum LC m/z 389 (M + H)⁺

35

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 425.01 ($C_{26}H_{33}ClN_2O$); Massespektrum LC m/z 389 (M-HCl + H)⁺

5 Eksempel 10:

2a-[4-{4-(4-metoksyfenyl)piperazinyl}-butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-(4-metoksyfenyl)piperazin-
10 hydroklorid ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)-piperazin (utbytte 61%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.14 (1 H, m), 1.25 - 1.52 (4 H, m),
1.75 - 1.91 (3 H, m), 2.05 - 2.20 (2 H, m), 2.23 - 2.35 (2 H, m), 2.50
15 - 2.57 (4 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.01 -
3.09 (4 H, m), 3.76 (3 H, s), 6.66 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 6.79 - 6.89
(5 H, m), 7.11 (1 H, dd, J = 7.4 Hz), 7.29 (1 H, br s); MV 419.57
($C_{26}H_{33}N_3O_2$); Massespektrum EIMS m/z 419 (M)⁺

20

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 456.03 ($C_{26}H_{34}ClN_3O_2$); Massespektrum EIMS m/z 419 (M-HCl)⁺

25 Eksempel 11:

2a-[4-{4-(2-metylfenyl)piperazinyl}butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-(2-metylfenyl)piperazin-
30 hydroklorid ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)-piperazin (utbytte 91%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.14 (1 H, m), 1.28 - 1.51 (4 H, m),
1.76 - 1.93 (3 H, m), 2.06 - 2.19 (2 H, m), 2.25 - 2.38 (5 H, m), 2.44
35 - 2.70 (5 H, m), 2.80 - 2.93 (5 H, m), 6.67 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 6.81
(1 H, d, J = 7.4 Hz), 6.95 - 7.01 (3 H, m), 7.10 - 7.17 (2 H, m), 7.28
(1 H, br s); MV 403.57 ($C_{26}H_{33}N_3O$); Massespektrum EIMS m/z 403 (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 440.03 ($C_{26}H_{34}ClN_3O$); Massespektrum EIMS m/z 403 (M-HCl)⁺

5 Eksempel 12:

2a-[4-(4-(3-metoksyfenyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-(3-metoksyfenyl)piperazin-
10 hydroklorid ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)-piperazin (utbytte 85%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.15 (1 H, m), 1.24 - 1.50 (4 H, m),
1.75 - 1.92 (3 H, m), 2.05 - 2.20 (2 H, m), 2.22 - 2.35 (2 H, m), 2.47
15 - 2.55 (4 H, m), 2.60 - 2.69 (1 H, m), 2.79 - 2.89 (1 H, m), 3.12 -
3.18 (4 H, m), 6.40 (1 H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.44 (1 H, dd, J =
2.3 Hz), 6.52 (1 H, dd, J = 8.4 Hz), 6.66 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.81
(1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.09 - 7.17 (2 H, m), 7.31 (1 H, br s); MV419.57
20 ($C_{26}H_{33}N_3O_2$); Massespektrum EIMS m/z 419 (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 456.03 ($C_{26}H_{34}ClN_3O_2$); Massespektrum EIMS m/z 419 (M-HCl)⁺

25

Eksempel 13:

2a-[4-(4-(3-trifluormetylfenyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-(3-trifluormetylfenyl)-
30 piperazin ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)-piperazin (utbytte 79%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.17 (1 H, m), 1.28 - 1.52 (4 H, m),
1.75 - 1.93 (3 H, m), 2.06 - 2.20 (2 H, m), 2.25 - 2.36 (2 H, m), 2.49
35 - 2.55 (4 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80 - 2.87 (1 H, m), 3.16 -
3.22 (4 H, m), 6.67 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.80 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
7.00 - 7.14 (1 H, m), 7.27 - 7.36 (2 H, m); MV 457.54 ($C_{26}H_{30}F_3N_3O$);
Massespektrum EIMS m/z 457 (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 494.00 (C₂₆H₃₁ClF₃N₃O); Massespektrum EIMS m/z 457 (M-HCl)⁺

5 Eksempel 14:

2a-[4-(4-(2-klorfenyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-
benz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-(2-klorfenyl)piperazin-
10 hydroklorid ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)-
piperazin (utbytte 95%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.16 (1 H, m), 1.29 - 1.51 (4 H, m)
1.76 - 1.92 (3 H, m), 2.06 - 2.20 (2 H, m), 2.26 - 2.39 (2 H, m), 2.51
15 - 2.69 (5 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.00 - 3.08 (4 H, m), 6.67 (1
H, d, J = 8.0 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (1 H, ddd, J = 8.0,
7.2, 1.5 Hz), 7.03 (1 H, dd, J = 8.0 Hz), 7.12 (1 H, dd), 7.20 (1 H,
br s), 7.34 (1 H, dd); MV 423.98 (C₂₅H₃₀ClN₃O); Massespektrum EIMS m/z
20 423:425 = 3:1 (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

25 MV 460.45 (C₂₅H₃₁Cl₂N₃O); Massespektrum EIMS m/z 423:425 = 3:1
(M-HCl)⁺

Eksempel 15:

2a-[4-(4-(3-metylfenyl)-3-metyl-piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-
30 tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 2-metyl-1-(3-metylfenyl)-
piperazin ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)-
piperazin (utbytte 90%).

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.99 (3 H, dd, J = 6.4, 4.9 Hz), 1.05 - 1.18
(1 H, m), 1.30 - 1.50 (5 H, m), 1.75 - 1.92 (3 H, m), 2.07 - 2.40 (9
H, m), 2.45 - 2.51 (1 H, m), 2.60 - 2.70 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H,

m), 3.01 - 3.19 (2 H, m), 6.64 - 6.75 (4 H, m), 6.80 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 7.09 - 7.15 (2 H, m), 7.21 (1 H, br s); MV 417.59 (C₂₇H₃₅N₃O); Masse-spektrum EIMS m/z 417 (M)⁺

- 5 Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.
MV 454.05 (C₂₇H₃₆ClN₃O); Massespektrum PB m/z 418 (M-HCl + H)⁺

Eksempel 16:

- 10 2a-[3-(4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 2a-(3-brompropyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (eksempel 2) ble anvendt i
15 stedet for 2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5,-tetrahydrobenz[cd]-indol-2(1H)-on (eksempel 1) (utbytte 98%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.24 - 1.43 (3 H, m), 1.79 - 1.89 (3 H, m),
2.07 - 2.37 (4 H, m), 2.07 - 2.37 (4 H, m), 2.47 - 2.69 (5 H, m), 2.81
20 - 2.89 (1 H, m), 2.98 - 3.11 (4 H, m), 3.84 (3 H, s), 6.66 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.80 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 6.84 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.89 - 7.01 (3 H, m), 7.11 (1 H, dd), 7.22 (1 H, br s); MV 405.54 (C₂₅H₃₁N₃O₂); Massespektrum TS m/z 406 (M + H)⁺

25

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.
MV 442.00 (C₂₅H₃₂ClN₃O₂); Massespektrum ELIMS m/z 405 (M-HCl)⁺

- 30 Eksempel 17:

2a-[3-(4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)propyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 16, unntatt at 1,2,3,6-tetrahydro-4-
35 fenylpyridin-hydroklorid ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (utbytte 72%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.25 - 1.42 (2 H, m), 1.53 - 1.69 (1 H, m),
 1.78 - 1.94 (3 H, m), 2.08 - 2.21 (2 H, m), 2.29 - 2.42 (2 H, m), 2.48
 5 - 2.56 (2 H, m), 2.56 - 2.69 (3 H, m), 2.81 - 2.89 (1 H, s), 3.04 (2
 H, dd, J = 6.1, 2.7 Hz), 6.00 (1 H, br s), 6.66 (1 H, d, J = 7.4 Hz),
 6.79 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (1 H, dd), 7.19 - 7.37 (5 H, m), 7.52
 10 (1 H, br s); MV 372.51 (C₂₅H₂₈N₂O); Massespektrum EIMS m/z 372 (M)⁺

Dens således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyre-
 mettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 408.97 (C₂₅H₂₉ClN₂O); Massespektrum EIMS m/z 372 (M)⁺

15

Eksempel 18:

2a-[5-(4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl)pentyl]-2a,3,4,5-tetra-
hydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som be-
 20 skrevet i eksempel 5, unntatt at 2a-(5-brompentyl)-2a,3,4,5-
 tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (eksempel 3) ble anvendt i
 stedet for 2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-
 2(1H)-on (eksempel 1) (utbytte 91%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.04 - 1.15 (1 H, m), 1.17 - 1.50 (6 H, m),
 25 1.73 - 1.90 (3 H, m), 2.06 - 2.19 (2 H, m), 2.28 - 2.35 (2 H, m), 2.53
 - 2.69 (5 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.01 - 3.13 (4 H, m), 6.66 (1
 H, d, J = 7.6 Hz), 6.79 - 7.00 (5 H, m), 7.11 (1 H, dd, J = 7.6 Hz),
 30 7.21 (1 H, br s); MV 433.59 (C₂₇H₃₅N₃O₂); Massespektrum FAB m/z 434 (M
 + H)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyre-
 mettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

35 MV 470.05 (C₂₇H₃₆ClN₃O₂); Massespektrum FAB m/z 433 (M-HCl)⁺

Eksempel 19:

2a-[5-(4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)pentyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som

- 5 beskrevet i eksempel 18, unntatt at 1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridin-hydroklorid ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (utbytte 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 - 1.14 (1 H, m), 1.18 - 1.41 (5 H, m),
10 1.73 - 1.90 (3 H, m), 2.04 - 2.19 (2 H, m), 2.32 - 2.40 (2 H, m), 2.51
- 2.70 (5 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.07 - 3.13 (2 H, m), 6.03 (1
H, s), 6.66 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (1
H, dd), 7.19 - 7.40 (6 H, m); MV 400.56 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$); Massespektrum EIMS
15 m/z 400 (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 437.02 ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$); Massespektrum EIMS m/z 400 (M-HCl)⁺

20

Eksempel 20:

2a-[4-(4-(2,6-dimetylfenyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som

- 25 beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-(2,6-dimetylfenyl)piperazin ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (utbytte 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 - 1.17 (1 H, m), 1.26 - 1.53 (4 H, m),
30 1.77 - 1.92 (3 H, m), 2.08 - 2.20 (2 H, m), 2.21 - 2.38 (8 H, m), 2.42
- 2.50 (4 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.03 -
3.11 (4 H, m), 6.67 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz),
6.90 - 7.00 (3 H, m), 7.12 (1 H, dd), 7.40 (1 H, br s); MV 417.59
35 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$); Massespektrum ESP m/z 418 (M + H)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 454.02 ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}$); Massespektrum ESP m/z 418 (M-HCl + H)⁺

Eksempel 21:

1-t-butoksykarbonyl-4-hydroksey-4-(2-metoksyfenyl)piperidin

2-bromanisol (5,0 g, 27 mmol) ble oppløst i vannfri tetrahydrofuran (60 ml) hvortil det under omrøring deretter ble
5 tilsatt dråpevis n-butyllitiumheksanoppløsning (17 ml, 27 mmol) i løpet av 20 min ved -78°C i en argonatmosfære. Etter ytterligere 30 min med omrøring ble det dertil tilsatt dråpevis vannfri tetrahydrofuranblanding (40 ml) av 1-t-butoksykarbonyl-4-piperidon (5,3 g, 27 mmol) i løpet av 40 min.
10 Etter ytterligere 3,5 t. med omrøring ble det dertil tilsatt mettet vandig ammoniumkloridoppløsning (200 ml). Reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Deretter ble 5,2 g av den tidligere nevnte aktuelle forbindelse
15 bindelse (17 mmol, 63% utbytte) oppnådd ved avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9 H, s), 1.90 - 2.06 (4 H, m), 3.24 - 3.37 (2 H, m), 3.87 - 4.08 (5 H, m), 6.93 - 7.00 (2 H, m), 7.22 - 7.29
20 (2 H, m); MV 307.39 (C₁₇H₂₅BrNO₄); Massespektrum EIMS m/z 307 (M)⁺

Eksempel 22:

1-t-butoksykarbonyl-4-(2-metoksyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropiperidin

25 1-t-butoksykarbonyl-4-hydroksey-4-(2-metoksyfenyl)piperidin (230 mg, 0,75 mmol) ble oppløst i metylenklorid (10 ml). Det ble tilsatt dertil trifluoreddiksyre (0,20 ml, 2,6 mmol) og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 t. Reaksjonsoppløsningen ble vasket med mettet vandig
30 natriumbikarbonatoppløsning og mettet saltoppløsning i denne rekkefølge og tørket med vannfri natriumsulfat. Forbindelsen oppnådd ved avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk ble deretter separert og rensert ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 150 mg av den tidligere nevnte
35 aktuelle forbindelse (0,53 mmol, 71% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9 H, s), 2.46 - 2.53 (2 H, m), 3.56 - 3.62 (2 H, m), 3.81 (3 H, s), 4.02 - 4.07 (2 H, m), 6.80 - 6.94 (2 H, m), 7.14 (1 H, dd, J = 1.6, 7.4 Hz), 7.24 (1 H, ddd, J = 7.4 Hz);
MV 289.38 (C₁₇H₂₃NO₃); Massespektrum EIMS m/z 289 (M)⁺

Eksempel 23:

1-t-butoksykarbonyl-4-(2-metoksyfenyl)piperidin

1-t-butoksykarbonyl-4-(2-metoksyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin (150 mg, 0,52 mmol) og 10% palladium-karbon (30 mg)
5 ble omrørt i metanol i to netter i en hydrogenatmosfære.
Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og den således oppnådde
rest ble grundig vasket med metanol. Deretter ble filtratet
og den vaskede oppløsning kombinert og inndampet under redu-
sert trykk til å gi 120 mg av den tidligere nevnte aktuelle
10 forbindelse (0,42 mmol, 81% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (9 H, s), 1.56 - 1.65 (2 H, m), 1.75 -
1.83 (2 H, m), 2.76 - 2.90 (2 H, m), 3.05 - 3.14 (1 H, m), 3.83 (3
H, s), 4.14 - 4.30 (2 H, m), 6.87 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.93 (1 H,
15 dd, $J = 6.8, 7.7$ Hz), 7.13 - 7.21 (2 H, m); MV 291.37 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$); Masse-
spektrum EIMS m/z 291 (M)⁺

Eksempel 24:

20 4-(2-metoksyfenyl)piperidin

1-t-butoksykarbonyl-4-(2-metoksyfenyl)piperidin (120 mg, 0,41
mmol) ble oppløst i metylenklorid (2 ml). Det ble tilsatt
dertil trifluoreddiksyre (2 ml) og den resulterende opp-
løsning ble omrørt ved romtemperatur i 1 t. Løsningsmiddelet
25 ble avdampet under redusert trykk, og den således oppnådde
rest ble blandet med etylacetat. Dette ble vasket med 1 N
vandig natriumhydroksydoppløsning og mettet saltoppløsning i
denne rekkefølge, og deretter ble løsningsmiddelet avdampet
under et redusert trykk til å gi 82 mg av den ovennevnte
30 aktuelle forbindelse (0,43 mmol, 104% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 - 1.68 (2 H, m), 1.78 - 1.88 (2 H, m),
2.74 - 2.83 (2 H, m), 3.08 (1 H, tt, $J = 3.4, 12$ Hz), 3.15 - 3.22 (2
H, m), 3.83 (3 H, s), 6.86 (1 H, dd, $J = 1.1, 8.0$ Hz), 6.94 (1 H, ddd,
35 $J = 1.2, 7.6$ Hz), 7.15 - 7.22 (2 H, m); MV 191.28 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$); Massespektrum
EIMS m/z 191 (M)⁺

Eksempel 25:

4-(2-metoksyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin

1-t-butoksykarbonyl-4-hydroksy-4-(2-metoksyfenyl)piperidin
(240 mg, 0,78 mmol) ble oppløst i metylenklorid (4 ml).

5 Trifluoreddiksyre (4 ml) ble tilsatt dertil og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 1 t. Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk og etylenacetat ble tilsatt til den således oppnådde rest. Dette ble vasket med 1 N vandig natriumhydroksydoppløsning og mettet
10 saltoppløsning i denne rekkefølge, og deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi 150 mg av den ovennevnte aktuelle forbindelse (0,78 mmol, 100% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.43 - 2.48 (2 H, m), 3.06 - 3.10 (2 H, m),
15 3.50 - 3.54 (2 H, m), 3.81 (3 H, s), 5.79 - 5.82 (1 H, m), 6.87 (1 H, dd, $J = 1.1, 8.4$ Hz), 6.92 (1 H, ddd, $J = 7.3, 7.6$ Hz), 7.15 (1 H, dd, $J = 1.9$ Hz), 7.23 (1 H, ddd); MV 189.26 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$); Massespektrum EIMS m/z 189 (M)⁺

20

Eksempel 26:

2a-[4-(4-(2-metoksyfenyl)piperidyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-(2-metoksyfenyl)piperidin
25 ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (utbytte 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02 - 1.16 (1 H, m), 1.28 - 1.59 (3 H, m),
30 1.75 - 1.93 (8 H, m), 2.07 - 2.20 (4 H, m), 2.30 - 2.41 (2 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80 - 3.11 (4 H, m), 3.81 (3 H, s), 6.67 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.79 - 6.94 (3 H, m), 7.10 - 7.22 (3 H, m), 7.40 (1 H, br s); MV 418.58 ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$); Massespektrum EISM m/z 418 (M)⁺

35

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 455.04 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$); Massespektrum EIMS m/z 418 (M-HCl)⁺

Eksempel 27:

2a-[4-(4-(2-metoksyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl)butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelse ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 4-(2-metoksyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (utbytte 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 - 1.17 (1 H, m), 1.30 - 1.57 (4 H, m),
 1.78 - 1.94 (3 H, m), 2.07 - 2.20 (2 H, m), 2.30 - 2.43 (2 H, m), 2.50
 - 2.70 (2 H, m), 2.80 - 2.91 (1 H, m), 3.04 - 3.11 (2 H, m), 3.79 (3
 H, s), 5.71 - 5.76 (1 H, m), 6.67 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.79 - 6.94
 (3 H, m), 7.09 - 7.24 (3 H, m), 7.44 (1 H, br s); MV 416.57 ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$);
 Massespektrum ISM m/z 416 (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 453.03 ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$); Massespektrum EIMS m/z 416 (M-HCl)⁺

Eksempel 28:

2a-(4-pentenyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (4,0 g, 23 mmol) ble oppløst i vannfritt N,N-dimetylformamid (100 ml).

Natriumhydrid (760 mg, 190 mmol) ble tilsatt dertil og den resulterende oppløsning ble omrørt ved 0°C i 1 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1-brompentaen (3,8 g, 25 mmol) og omrørt ved -40°C i 2 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med etylacetat, vann og saltsyre (1 N). Reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet saltoppløsning og tørket over vannfritt natriumsulfat. Forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk ble deretter separert og rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 2,7 g av den i overskriften angitte forbindelse (11 mmol, 49% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.05 - 1.22 (1 H, m), 1.31 - 1.47 (2 H, m),
 1.73 - 1.89 (3 H, m), 1.89 - 2.01 (2 H, m), 2.06 - 2.19 (2 H, m), 2.59
 - 2.69 (1 H, m), 2.79 - 2.89 (1 H, m), 4.87 - 4.95 (2 H, m), 5.68 (1

H, m), 6.67 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (1 H, dd), 7.49 (1 H, br s); MV 241.33 ($C_{16}H_{19}NO$); Massespektrum EI m/z 241 (M)⁺

5

Eksempel 29:

2a-(3-formylpropyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

I en skjermet beholder ble 2a-(4-pentenyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (1,3 g, 5,3 mmol) og N-metylmorfolinoksyd (1,9 g, 16 mmol) oppløst i et blandet løsningsmiddel av 1,4-dioksan (20 ml) og vann (10 ml), og den resulterende oppløsning ble blandet med osmiumtetroksyd (4% vandig oppløsning 3,4 ml, 0,53 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 2 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med vann (80 ml) og deretter ble reaksjonsproduktet ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet saltoppløsning og tørket med vandig natriumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk. Den således oppnådde rest ble oppløst i et blandet løsningsmiddel av 1,4-dioksan (20 ml) og vann (10 ml). Den resulterende oppløsning ble blandet med natriumperiodat (2,6 g, 12 mmol) og omrørt i 2,5 t. som sådan. Vann (100 ml) ble tilsatt til reaksjonsoppløsningen og reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Ved avdampning av løsningsmiddelet fra det resulterende ekstrakt under redusert trykk ble det oppnådd 1,3 g av den i overskriften angitte forbindelse (5,3 mmol, 100% utbytte).

30

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.21 - 1.50 (2 H, m), 1.55 - 1.70 (1 H, m), 1.75 - 1.91 (1 H, m), 2.06 - 2.19 (2 H, m), 2.27 - 2.42 (2 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.79 - 2.90 (1 H, m), 6.68 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.12 (1 H, dd), 7.56 (1 H, br s), 9.66 (1 H, s); MV 243.31 ($C_{15}H_{17}NO_2$); Massespektrum EI m/z 243 (M)⁺

35

Eksempel 30:

2a-[4-(4-(4-metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl) butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

2a-(3-formylpropyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
 5 (260 mg, 1,1 mmol), 4-(4-metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridin (240 mg, 1,1 mmol), eddiksyre (625 mg, 10,4 mmol) og
 natriumtriacetoksyborat (441 mg, 2,1 mmol) ble omrørt i
 1,2-dikloretan (3 ml) ved romtemperatur i 4 t. Reaksjons-
 oppløsningen ble blandet med etylacetat (60 ml), vasket med
 10 vandig natriumhydroksydoppløsning (1 N) og mettet saltopp-
 løsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Forbindelsen
 oppnådd ved avdampning av løsningsmiddelet under redusert
 trykk ble deretter separert og rensset ved hjelp av silika-
 gelkolonnekromatografi til å gi 460 mg av den i overskriften
 15 angitte forbindelse (1,1 mmol, 100% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 - 1.16 (1 H, m), 1.29 - 1.39 (2 H, m),
 1.51 - 1.64 (2 H, m), 1.77 - 1.92 (3 H, m), 2.04 - 2.18 (2 H, m), 2.33
 (3 H, m), 2.51 - 2.69 (3 H, m), 2.80 - 2.90 (3 H, m), 3.27 - 3.34 (2
 20 H, m), 5.95 (1 H, m), 6.67 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J =$
 7.9 Hz), 7.09 - 7.14 (3 H, m), 7.23 - 7.28 (2 H, m); MV 418.58 ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$);
 Massespektrum EI m/z 418 (M)⁺

25 Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyre-
 mettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV ($\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$) 437.03; Massespektrum EI m/z 400 (M-HCl)⁺

Eksempel 31:

30 2a-[4-(4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl) butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som
 beskrevet i eksempel 30, unntatt at 4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-
 tetrahydropyridin ble anvendt i stedet for 4-(4-metylfenyl)-
 35 1,2,3,6-tetrahydropyridin (utbytte 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 - 1.19 (1 H, m), 1.29 - 1.56 (4 H, m),
 1.74 - 1.93 (3 H, m), 2.06 - 2.11 (2 H, m), 2.29 - 2.41 (2 H, m), 2.45

- 2.53 (2 H, m), 2.58 - 2.69 (3 H, m), 2.80 - 2.89 (1 H, m), 3.04 - 3.09 (2 H, m), 5.69 (1 H, m), 6.67 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.80 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 - 7.01 (2 H, m), 7.11 (1 H, dd), 7.28 - 7.34 (2 H, m), 7.69 (1 H, s); MV 404.53 (C₂₆H₂₉N₂O₂F); Massespektrum m/z 404 (M)⁺

Eksempel 32:

1-fenyl-2-metylpiperazin

1-(4-klorfenyl)-2-metylpiperazin (300 mg, 1,4 mmol) ble oppløst i metanol (3 ml), og den resulterende oppløsning ble blandet med palladium-karbon (150 mg) og omrørt ved romtemperatur i 21 t. i en hydrogenatmosfære. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert og den således oppnådde rest ble grundig vasket med etanol. Vaskeoppløsningen og filtratet ble kombinert, og løsningsmiddelet ble avdampet derfra under redusert trykk til å gi 260 mg av den i overskriften angitte forbindelse (1,4 mmol, 100% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.11 (1 H, d, J = 6.5 Hz), 3.06 - 3.12 (1 H, m), 3.30 - 3.46 (5 H, m), 3.78 - 3.85 (1 H, m), 7.01 - 7.09 (3 H, m), 7.29 - 7.34 (2 H, m); MV 176.26 (C₁₁H₁₆N₂); Massespektrum EI m/z 176 (M)⁺

Eksempel 33:

2a-[4-{4-(4-fenyl-3-metyl-piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 5, unntatt at 1-fenyl-2-metylpiperazin ble anvendt i stedet for 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (utbytte 65%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.96 - 1.18 (4 H, m), 1.29 - 1.50 (4 H, m), 1.76 - 1.92 (3 H, m), 2.07 - 2.41 (6 H, m), 2.47 - 2.53 (1 H, m), 2.60 - 2.72 (2 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.01 - 3.10 (1 H, m), 3.11 - 3.19 (1 H, m), 3.72 - 3.80 (1 H, m), 6.67 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.78 - 6.94 (4 H, m), 7.11 (1 H, dd), 7.20 - 7.28 (2 H, m), 7.74 og 7.75 (1 H, s); MV 403.57 (C₂₆H₃₃N₃O); Massespektrum EI m/z 403 (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV ($C_{26}H_{34}ClN_3O$) 440.03; Massespektrum EI m/z 403 (M-HCl)⁺

5 Eksempel 34:

1-(2-cyanofenyl)piperazin

2-aminobenzonitril (6,1 g, 52 mmol) og bis(2-klorfenyl)aminhydroklorid (10 g, 57 mmol) ble oppløst i xylene (100 ml) og deretter omrørt ved 140 til 150°C i 4 døgn. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med vandig natriumhydroksydoppløsning (1 N) og reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med mettet saltoppløsning og tørket med natriumsulfat. Deretter ble forbindelsen oppnådd ved avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk separert og renset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å 2,3 g av den i over-

10
15

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.36 - 3.11 (4 H, m), 3.17 - 3.21 (4 H, m),

6.98 - 7.03 (2 H, m), 7.46 - 7.51 (1 H, m), 7.55 - 7.58 (1 H, m); MV

20 187.25 (C₁₁H₁₃N₃); Massespektrum EI m/z 187 (M)⁺

Eksempel 35:

2a-[4-(4-(2-cyanofenyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz(c,d)indol-2(1H)-on

25 Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 30, unntatt at 1-(2-cyanofenyl)piperazin ble anvendt i stedet for 4-(4-metoksyfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (utbytte 97%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.14 (1 H, m), 1.30 - 1.50 (4 H, m),

1.75 - 1.92 (3 H, m), 2.07 - 2.19 (2 H, m), 2.28 - 2.38 (2 H, m), 2.55

- 2.70 (5 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.17 - 3.22 (4 H, m), 6.67 (1

H, d, J = 7.6 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 6.96 - 7.00 (2 H, m),

7.12 (1 H, dd), 7.36 (1 H, br s), 7.44 - 7.49 (1 H, m), 7.54 (1 H,

dd, J = 1.5, 7.8 Hz); MV 414.55 (C₂₆H₃₀N₄O); Massespektrum EI m/z 414

(M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV ($C_{26}H_{13}ClN_4O$) 451.01; Massespektrum EI m/z 414 (M-HCl)⁺

5 Eksempel 36:

1-(2-karbamoylfenyl)piperazin

1-(2-cyanofenyl)piperazin (1,8 g, 9,8 mmol) ble oppløst i 90% vandig svovelsyreoppløsning (20 ml) og omrørt ved romtemperatur i 24 t. Reaksjonsoppløsningen ble sakte tilsatt
 10 dråpevis til en blanding av is (75 g) og 28% vandig ammoniakk (75 ml), og reaksjonsproduktet ble ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med mettet saltoppløsning og tørket med natriumsulfat. Deretter ble forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk separert ved
 15 hjelp av aluminiumkolonnekromatografi til å gi fargeløse krystaller. Ved ytterligere rekrySTALLISERING av de således oppnådde krystaller fra etylacetat ble 680 mg av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd (3,1 mmol, 32% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.98 - 3.02 (4 H, m), 3.04 - 3.08 (4 H, m),
 20 5.82 (1 H, br s), 7.21 - 7.25 (2 H, m), 7.45 - 7.50 (1 H, m), 8.15 - 8.18 (1 H, m), 9.57 (1 H, br s); MV 205.26 (C₁₁H₁₅N₃O); Massespektrum EI m/z 205 (M)⁺

25 Eksempel 37:

2a-[4-(4-(2-karbamoylfenyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz(cd)indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 30, unntatt at 1-(2-karbamoylfenyl)-
 30 piperazin ble anvendt i stedet for 4-(4-metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (utbytte 98%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.07 - 1.17 (1 H, m), 1.31 - 1.49 (3 H, m),
 1.75 - 1.92 (4 H, m), 2.05 - 2.14 (2 H, m), 2.50 - 2.70 (5 H, m), 2.80
 35 - 2.90 (1 H, m), 2.98 - 3.03 (4 H, m), 5.85 (1 H, br s), 6.68 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 (1 H, dd), 7.19 - 7.28 (2 H, m), 7.45 - 7.60 (2 H, m), 9.51 (1 H, br s); MV 432.57 (C₂₆H₃₂N₄O₂); Massespektrum EI m/z 432 (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV ($C_{26}H_{33}ClN_4O_2$) 469.03; Massespektrum EI m/z 432 (M-HCl)⁺

5 Eksempel 38:

1-t-butoksykarbonyl-4-(2-karbamoylfenyl)piperazin

1-(2-karbamoylfenyl)piperazin (300 mg, 1,5 mmol) ble oppløst i vann (2 ml) og 1,4-dioksan (2 ml). Den resulterende oppløsning ble blandet med natriumbikarbonat (250 mg, 2,9 mmol)
10 og di-t-butylkarbonat (480 mg, 2,2 mmol), og deretter omrørt ved romtemperatur i 4 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med vann (20 ml) og reaksjonsproduktet ble ekstrahert med kloroform (80 ml) og vasket med vann og mettet saltoppløsning. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under
15 redusert trykk til å gi fargeløse krystaller. Deretter ble krystallene vasket med heksan og deretter tørket til å gi 430 mg av den i overskriften angitte forbindelse (1,4 mmol, 96% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9 H, s), 2.95 - 3.02 (4 H, m), 3.58 -
20 3.64 (4 H, m), 5.75 (1 H, br s), 7.25 (1 H, m), 7.47 (1 H, ddd, J = 7.7 Hz), 8.16 (1 H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 9.29 (1 H, br s); MV 305.35 (C₁₆H₂₃N₃O₃); Massespektrum EI m/z 305 (M)⁺

25 Eksempel 39:

1-t-butoksykarbonyl-4-(2-N,N-dimetylkarbamoylfenyl)piperazin

1-t-butoksykarbonyl-4-(2-karbamoylfenyl)piperazin (420 mg, 1,4 mmol) ble oppløst i vannfritt N,N-dimetylformamid (10 ml). Natriumhydrid (innhold 60%, 120 mg, 2,9 mmol) ble
30 tilsatt dertil og den resulterende oppløsning ble omrørt ved 50°C i 1 t. Reaksjonsoppløsningen ble returnert til romtemperatur, blandet med jodmetan (410 mg, 2,9 mmol) og igjen omrørt i 2,5 t. Reaksjonsproduktet ble blandet med etylacetat, vasket med vann og mettet saltoppløsning og tørket
35 med vannfritt natriumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi fargeløse krystaller. Deretter ble de således oppnådde krystaller vasket med heksan og deretter tørket til å gi 370 mg av den i overskriften angitte forbindelse (1,1 mmol, 80% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (9 H, s), 2.75 - 2.86 (5 H, m), 3.12 (3 H, s), 3.15 - 3.23 (2 H, m), 3.38 - 3.59 (4 H, m), 6.98 (1 H, dd, J = 7.6 Hz), 7.08 (1 H, ddd, J = 7.7, 7.6, 0.98 Hz), 7.25 - 7.28 (1 H, m), 7.33 (1 H, ddd, J = 1.7 Hz); MV 333.43 (C₁₈H₂₇N₃O₃); Massespektrum EI m/z 333 (M)⁺

Eksempel 40:

10 2a-[4-(4-(2-N,N-dimetylkarbamoylfenyl)piperazinyl)butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz(cd)indol-2(1H)-on
 1-t-butoksykarbonyl-4-(2-N,N-dimetylkarbamoylfenyl)-piperazin
 (370 mg, 1,1 mmol) ble oppløst i saltsyre-mettet metanol (4
 ml) og omrørt ved romtemperatur i 5 t. Etter avdampning av
 15 løsningsmiddelet under redusert trykk ble den således opp-
 nådde rest vasket med isopropyleter og grundig tørket til å
 gi 340 mg fargeløst pulver. Deretter ble 260 mg (0,57 mmol,
 88% utbytte) av den i overskriften angitte forbindelse
 oppnådd ved å utføre den samme syntese på samme måte som
 20 beskrevet i eksempel 30, unntatt at en 190 mg porsjon av det
 nettopp oppnådde pulver ble anvendt i stedet for 4-(4-metyl-
 fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.14 (1 H, m), 1.30 - 1.46 (4 H, m),
 1.74 - 1.91 (3 H, m), 2.06 - 2.16 (2 H, m), 2.20 - 2.32 (2 H, m), 2.37
 25 - 2.48 (4 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.78 - 2.89 (6 H, m), 3.10 (3
 H, s), 3.13 - 3.25 (2 H, m), 6.66 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.80 (1 H,
 d, J = 7.8 Hz), 6.96 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1 H, ddd, J = 0.73,
 30 6.9 Hz), 7.11 (1 H, dd), 7.22 - 7.35 (3 H, m); MV 460.62 (C₂₈H₃₆N₄O₂);
 Massespektrum EI m/z 460 (M)⁺

Eksempel 41:

35 1-(3-cyanofenyl)piperazin
 3-aminobenzonitril (6,1 g, 52 mmol) og bis(2-kloretyl)amin-
 hydroklorid (10 g, 57 mmol) ble oppløst i xylen (100 ml), og
 den resulterende oppløsning ble omrørt ved 150 til 160°C i
 5 t. Supernatantfluid av reaksjonsoppløsningen ble fjernet,

og den gjenværende rest ble oppløst i vandig natriumhydroksydoppløsning (1 N) og deretter ble reaksjonsproduktet ekstrahert derfra med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med mettet saltoppløsning og deretter ble forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk separert og rensert ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 3,2 g av den i overskriften angitte forbindelse (17 mmol, 34% utbytte). En porsjon av den således oppnådde forbindelse ble omdannet til saltsyresalt ved å behandle den med saltsyre-mettet metanol.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.02 - 3.06 (4 H, m), 3.16 - 3.20 (4 H, m), 7.07 - 7.14 (3 H, m), 7.20 - 7.34 (1 H, m); MV 187.25 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$); Masse-spektrum EI m/z 187 (M)⁺

Eksempel 42:

2a-[4-{4-(3-cyanofenyl)piperazinyl}butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz(cd)indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 30, unntatt at 1-(3-cyanofenyl)-piperazin ble anvendt i stedet for 4-(4-metylfenyl)-tetrahydropyridin (utbytte 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 - 1.16 (1 H, m), 1.29 - 1.39 (2 H, m), 1.51 - 1.64 (2 H, m), 2.04 - 2.18 (2 H, m), 2.33 (3 H, s), 2.51 - 2.69 (5 H, m), 2.80 - 2.90 (3 H, m), 3.27 - 3.34 (2 H, m), 5.95 (1 H, m), 6.67 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.09 - 7.14 (3 H, m), 7.23 - 7.28 (2 H, m), 7.63 (1 H, br s); MV 414.55 ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$);

Massespektrum EI m/z 414 (M)⁺

Eksempel 43:

1-(3-karbamoylfenyl)piperazin

1-(3-cyanofenyl)piperazin (1,6 g, 8,3 mmol) ble oppløst i 90% vandig svovelsyreoppløsning (17 ml) og omrørt ved romtemperatur i 2 døgn. Reaksjonsoppløsningen ble sakte tilsatt dråpevis til en blanding bestående av is (65 g) og 28% vandig ammoniakk (65 ml), og reaksjonsproduktet ble ekstrahert med kloroform. Det resulterende ekstrakt ble vasket med mettet

saltoppløsning og tørket med natriumsulfat, og deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi 990 mg av den i overskriften angitte forbindelse (4,9 mmol, 58% utbytte).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.02 - 3.04 (4 H, m), 3.19 - 3.22 (4 H, m), 5.68 (1 H, br s), 6.08 (1 H, br s), 7.06 - 7.09 (1 H, m), 7.16 - 7.18 (1 H, m), 7.31 (1 H, dd, $J = 7.8, 8.0$ Hz), 7.44 - 7.45 (1 H, m); MV 205.26 ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$); Massespektrum EI m/z 205 (M)⁺

10

Eksempel 44:

2a-[4-{4-(3-karbamoylfenyl)piperazinyl}butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz(cd)indol-2(1H)-on

15 Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 30, unntatt at 1-(3-karbamoylfenyl)-piperazin ble anvendt i stedet for 4-(4-metylfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (utbytte 95%).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 - 1.05 (1 H, m), 1.10 - 1.28 (2 H, m), 1.30 - 1.40 (2 H, m), 1.67 - 1.77 (3 H, m), 2.01 - 2.15 (1 H, m), 2.15 - 2.27 (2 H, m), 2.40 - 2.47 (4 H, m), 2.52 - 2.62 (1 H, m), 2.75 - 2.85 (1 H, m), 3.09 - 3.17 (4 H, m), 6.60 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.71 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.20 - 7.29 (3 H, m), 7.39 (1 H, br s), 7.87 (1 H, br s), 10.07 (1 H, br s); MV 432.57 ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$); Massespektrum EI m/z 432 (M)⁺

30 Eksempel 45:

2a-[4-{4-(2-hydroksyfenyl)piperazinyl}butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz(cd)indol-2(1H)-on

2a-[4-{4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl}butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz(cd)indol-2(1H)-on (100 mg, 0,24 mmol) ble oppløst i 35 benzen (2 ml) hvortil bortribromid (240 mg, 0,96 mmol) deretter ble dråpevis tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 t. og deretter ved 60°C i 24 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med metanol og etylacetat, vasket med vann og mettet saltoppløsning og tørket med

vannfritt natriumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi 57 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,14 mmol, 59% utbytte).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 1.07 - 1.20 (1 H, m), 1.20 - 1.40 (2 H, m),
5 1.61 - 1.76 (2 H, m), 1.80 - 1.96 (3 H, m), 2.00 - 2.10 (1 H, m), 2.12
- 2.25 (1 H, m), 2.62 - 2.71 (1 H, m), 2.82 - 2.93 (1 H, br s), 2.97
- 3.13 (4 H, m), 3.18 - 3.27 (2 H, m), 3.43 - 3.60 (4 H, m), 6.70 (1
H, d, J = 7.6 Hz), 6.79 - 6.85 (3 H, m), 6.93 - 7.01 (2 H, m), 7.12
10 (1 H, dd, J = 7.8 Hz); MV 405.54 (C₂₅H₃₁N₃O₂); Massespektrum EI m/z 405
(M)⁺

15 Eksempel 46:

1-(2-brometyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (3,46 mg, 20 mmol)
ble oppløst i vannfritt N,N-dimetylformamid (20 ml).
Natriumhydrid (0,8 g, 20 mmol) ble tilsatt dertil og den
20 resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 1 t.
Reaksjonsoppløsningen ble blandet med 1,2-dibrometan (10 ml,
115 mmol) og igjen omrørt i 1 t. Reaksjonsoppløsningen ble
ekstrahert ved tilsetning av 100 ml etylacetat og 100 ml
vann, og det resulterende etylacetatsjikt ble separert,
25 vasket med vann og tørket med vannfritt natriumsulfat. Der-
etter ble forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsnings-
middelet under redusert trykk krystallisert fra en dimetyl-
formamid-vann-blanding til å gi 1,9 g av den i overskriften
angitte forbindelse (34% utbytte).

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.39 (1 H, m), 1.92 (1 H, m), 2.17 (2 H, m),
2.34 (1 H, m), 2.46 (1 H, m), 2.69 (1 H, m), 2.88 (1 H, m), 3.18 (1
H, m), 2.47 (1 H, m), 6.75 (1 H, d, J = 7.4 Hz), 6.82 (1 H, d, J =
7.8 Hz), 7.15 (1 H, dd), 8.51 (1 H, br s); Massespektrum EI m/z 279:281
35 = 1:1 (M)⁺

Eksempel 47:

2a-[2-(4-(2-metoksyfenyl)piperazinyl)etyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

2a-(2-brometyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
 5 (140 mg, 0,5 mmol), 4-(2-metoksyfenyl)piperazin (148 mg, 0,77 mmol) og kaliumkarbonat (138 mg, 1 mmol) ble omrørt i vannfritt N,N-dimetylformamid (5 ml) ved romtemperatur i 2 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med etylacetat (50 ml) og vann (50 ml). Etylacetatsjiktet ble vasket med vann og
 10 tørket med vannfritt natriumsulfat. Deretter ble forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk separert og rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 63 mg av den i overskriften angitte forbindelse (32% utbytte).

15

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ 1.31 (1 H, m), 1.75 (1 H, m), 2.08 - 2.30
 20 (4 H, m), 2.45 - 3.02 (8 H, m), 3.17 (4 H, m), 3.83 (3 H, s), 6.69 (1 H, d), 6.79 - 7.03 (5 H, m), 7.12 (1 H, dd); Massespektrum EI m/z
 391 (M)⁺

Eksempel 48:

25 2a-[2-(4-fenylpiperazinyl)etyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Ved anvendelse av 2a-(2-brometyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-1(1H)-on (280 mg, 1 mmol), 344 mg (1 mmol) 4-fenylpiperazin, 0,3 g kaliumkarbonat og vannfritt
 30 N,N-dimetylformamid (10 ml), ble det oppnådd 37 mg (utbytte 9,7%) av den i overskriften angitte forbindelse på samme måte som beskrevet i eksempel 47.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26 (1 H, m), 1.83 (1 H, m), 2.01 (2 H, m),
 35 2.27 (3 H, m), 2.24 (2 H, m), 2.45 (4 H, m), 2.63 (1 H, m), 2.63 (1 H, m), 3.05 (4 H, m), 6.68 (1 H, d), 6.81 - 6.91 (4 H, m), 7.13 (1 H, dd), 7.23 (1 H, br s); Massespektrum EI m/z 361 (M)⁺

Eksempel 49:

2a-[3-(4-fenylpiperazinyl)propyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-
benz[cd]indol-2(1H)-on

Ved anvendelse av 2a-(3-brompropyl)-2a,3,4,5-tetrahydro-
5 benz[cd]indol-2(1H)-on (140 mg, 0,5 mmol), 4-fenylpiperazin
(162 mg, 1 mmol), kaliumkarbonat (210 mg, 1,5 mmol) og vann-
fritt N,N-dimetylformamid (6 ml), ble 95 mg (utbytte 51%) av
den i overskriften angitte forbindelse oppnådd på samme måte
som beskrevet i eksempel 47.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.34 (3 H, m), 1.86 (3 H, m), 2.12 (2 H, m),
2.29 (2 H, m), 2.50 (4 H, m), 2.65 (1 H, m), 2.83 (1 H, m), 3.16 (4
H, m), 6.68 (1 H, d), 6.80 - 6.95 (4 H, m), 7.12 (1 H, dd), 7.23 -
7.28 (3 H, m), 7.43 (1 H, br s); Massespektrum EI m/z 375 (M)⁺

15 Eksempel 50:

2a-[4-(4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-piperidyl)butyl]-2a,3,4,5-
tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
20 (390 mg, 1,3 mmol), 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin (290
mg, 1,4 mmol) og kaliumkarbonat (260 mg, 1,9 mmol) ble omrørt
i vannfritt N,N-dimetylformamid (10 ml) ved 60°C i 3 t.

Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk og den
således oppnådde rest ble blandet med etylacetat og vann.

25 Reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med
mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat.
Deretter ble forbindelsen oppnådd ved avdampningen av
løsningsmiddelet under redusert trykk separert og rensert ved
hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 490 mg av den
30 i overskriften angitte forbindelse (1,1 mmol, 90% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.01 - 1.16 (1 H, m), 1.27 - 1.40 (2 H, m),
1.41 - 1.58 (1 H, m), 1.67 - 1.92 (6 H, m), 2.05 - 2.23 (4 H, m), 2.32
- 2.52 (4 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.77 - 2.90 (3 H, m), 6.68 (1
35 H, d, J = 8.0 Hz), 6.80 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.11 (1 H, dd), 7.30
(2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (2 H, d), 7.68 (1 H, br s); MW 439.00

($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$); Massespektrum EI m/z 438:440 (intensitetsforhold 3:1) (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV ($C_{26}H_{32}Cl_2N_2O_2$) 475,46; Massespektrum EI m/z 438:440 (intensitetsforhold 3:1) (M-HCl)⁺

5

Eksempel 51:

2a-[4-(4-hydroksy-4-fenyl-piperidyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 50, unntatt at 4-hydroksy-4-fenyl-piperidin ble anvendt i stedet for 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin (utbytte 99%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.02 - 1.15 (1 H, m), 1.28 - 1.91 (9 H, m), 2.05 - 2.20 (4 H, m), 2.25 - 2.43 (4 H, m), 2.59 - 2.69 (1 H, m), 2.71 - 2.90 (3 H, m), 6.67 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.12 (1 H, dd), 7.23 - 7.51 (6 H, m); MV 404.55 ($C_{26}H_{32}N_2O_2$); Massespektrum EI m/z 404 (M)⁺

20

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV ($C_{26}H_{33}ClN_2O_2$) 441.02; Massespektrum ES m/z 405 (M-HCl + H)⁺

25 Eksempel 52:

2a-[4-(4-cyano-4-fenyl-piperidyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 50, unntatt at 4-cyano-4-fenyl-piperidin ble anvendt i stedet for 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksypiperidin (utbytte 35%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.03 - 1.14 (1 H, m), 1.25 - 1.50 (4 H, m), 1.75 - 1.92 (3 H, m), 2.03 - 2.20 (6 H, m), 2.30 - 2.47 (4 H, m), 2.61 - 2.70 (1 H, m), 6.67 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.81 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.12 (1 H, dd), 7.23 - 7.51 (6 H, m); MV 413.56 ($C_{27}H_{31}N_3O$); Massespektrum EI m/z 413 (M)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV ($C_{27}H_{32}ClN_3O$) 450.2; Massespektrum PB m/z 414 ($M-HCl + H$)⁺

5 Eksempel 53:

1-t-butoksykarbonyl-4-hydroksy-4-fenylpiperidin

4-hydroksy-4-fenylpiperidin (1,0 g, 5,6 mmol) ble oppløst i et blandet løsningsmiddel av vann (5 ml) og 1,4-dioksan (5 ml). Natriumbikarbonat (950 mg, 11 mmol) og di-t-butyl-10 dikarbonat (1,9 g, 8,5 mmol) ble tilsatt dertil, og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 4 t. Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk og den således oppnådde rest ble blandet med diklormetan og vann. Reaksjonsproduktet ble ekstrahert med diklormetan, vasket med 15 vann og mettett saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Deretter ble materialet oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk grundig vasket med heksan til å gi 1,5 g av den i overskriften angitte forbindelse (5,3 mmol, 94% utbytte).

20 ¹H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.48 (9 H, s), 1.70 - 1.77 (2 H, m), 1.91 - 2.08 (2 H, m), 3.18 - 3.32 (2 H, m), 3.92 - 4.15 (2 H, m), 7.26 - 7.30 (1 H, m), 7.37 (1 H, dd, J = 6.1 Hz, 6.9 Hz), 7.37 (1 H, dd, J = 6.1 Hz, 7.3 Hz), 7.47 - 7.49 (2 H, m); MV 277.36 ($C_{16}H_{23}NO_3$); Massespektrum 25 ES m/z 278 ($M + H$)⁺

Eksempel 54:

1-t-butoksykarbonyl-4-metoksy-4-fenylpiperidin

30 1-t-butoksykarbonyl-4-hydroksy-4-fenylpiperidin (300 mg, 1,1 mmol) ble oppløst i tetrahydrofuran (9 ml). Natriumhydrid (43 mg, 1,1 mmol) ble tilsatt dertil, og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 1 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med metyljodid (0,1 ml, 1,6 mmol) og 35 igjen omrørt i 17 timer. Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk og den således oppnådde rest ble blandet med etylacetat og vann. Reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med vann og mettett saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Deretter ble

forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk separert og rensert ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 240 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,82 mmol, 76% utbytte).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47 (9 H, s), 1.77 - 1.92 (2 H, m), 1.95 - 2.07 (2 H, m), 3.17 - 3.10 (2 H, m), 3.83 - 4.06 (2 H, m), 7.25 - 7.40 (5 H, m); MV 291.39 ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$); Massespektrum EI m/z 291 (M)⁺

10 Eksempel 55:

4-metoksy-4-fenylpiperidin

1-t-butoksykarbonyl-4-metoksy-4-fenylpiperidin (150 mg, 0,51 mmol) ble oppløst i et blandet løsningsmiddel av 1,4-dioksan (20 ml) og konsentrert saltsyre (10 ml). Den resulterende
15 oppløsning ble omrørt ved 0°C en stund og deretter gradvis returnert til romtemperatur i løpet av 1,5 t. Reaksjonsoppløsningen ble nøytralisert ved tilsetning av vandig natriumhydroksydoppløsning (1 N), og deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk. Den således oppnådde
20 rest ble blandet med etylacetat og vann, reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med vann og mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk, separert og rensert ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi
25 til å gi 49 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,25 mmol, 49% utbytte).

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.84 - 1.92 (2 H, m), 1.99 - 2.05 (2 H, m), 2.90 - 2.99 (5 H, m), 3.03 - 3.11 (2 H, m), 7.24 - 7.43 (5 H, m); MV 191.27 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$); Massespektrum EI m/z 191 (M)⁺

Eksempel 56:

2a-[4-(4-metoksy-4-fenyl-piperidyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

35 Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 50, unntatt at 4-metoksy-4-fenylpiperidin ble anvendt i stedet for 4-(4-klorfenyl)-4-hydroksy-piperidin (utbytte 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 - 1.16 (1 H, m), 1.25 - 1.31 (2 H, m),
 1.36 - 1.50 (1 H, m), 1.76 - 1.92 (4 H, m), 1.99 - 2.20 (6 H, m), 2.38
 - 2.53 (4 H, m), 2.60 - 2.69 (1 H, m), 2.77 - 2.89 (3 H, m), 2.95 (3
 5 H, s), 6.67 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (1
 H, dd), 7.24 - 7.40 (5 H, m), 7.43 (1 H, br s); MV 418.58 ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$);
 Massespektrum EI m/z 418 (M)⁺

10 Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyre-
 mettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.
 MV ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$) 455.04; Massespektrum EI m/z 418 (M-HCl)⁺

Eksempel 57:

15 1-benzyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
 1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridin (410 mg, 2,6 mmol), benz-
 aldehyd (300 mg, 2,9 mmol), natriumtriacetoksyborat (1,1 g,
 5,2 mmol) og eddiksyre (1,5 ml, 26 mmol) ble omrørt i diklor-
 etan ved romtemperatur i 14 t. Til reaksjonsoppløsningen ble
 20 det tilsatt etylacetat, og den resulterende oppløsning ble
 vasket med en vandig natriumhydroksydoppløsning (1 N) og
 mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat.
 Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk.
 Den resulterende rest ble deretter separert og rensert ved
 25 hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 330 mg av den
 i overskriften angitte forbindelse (1,3 mmol, 45% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.54 - 2.60 (2 H, m), 2.72 (2 H, dd, $J = 5.9$
 Hz, 5.5 Hz), 3.18 (2 H, dd, $J = 2.7$ Hz, 6.3 Hz), 3.64 (2 H, s), 6.05
 30 - 6.08 (1 H, m), 7.20 - 7.40 (10 H, m); MV 249.36 ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$); Massespektrum
 EI m/z 249 (M)⁺

Eksempel 58:

35 1-benzyl-4-metyl-4-fenyl-piperidin-hydroklorid
 1-benzyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (160 mg, 0,64
 mmol) ble oppløst i vannfritt tetrahydrofuran (2 ml) hvortil
 det deretter ble tilsatt dråpevis n-butyllitiumheksan-
 oppløsning (0,64 mmol) ved -10 til -20°C i en argonatmosfære,

etterfulgt av 15 min med omrøring. Etter avkjøling av reaksjonsoppløsningen til -50 til -60°C , ble jodmetan (0,13 ml, 2,1 mmol) tilsatt dråpevis dertil og deretter ble oppløsningen omrørt i 2 t. under gradvis økning av temperaturen til -20°C . Etter tilsetning av mettet saltoppløsning til reaksjonsoppløsningen ble reaksjonsproduktet ekstrahert med metylacetat, og det resulterende ekstrakt ble vasket med vann og mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk. Den således oppnådde rest ble oppløst i metanol (2 ml) og oppløsningen ble blandet med palladiumkarbon (40 mg) og omrørt ved romtemperatur i 38 t. i en hydrogenatmosfære. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert, den resulterende modervæske ble blandet med saltsyre-mettet metanol og deretter ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk til å gi krystaller som deretter ble vasket med en liten mengde etylacetat til å gi 83 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,28 mmol, 43% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.21 (3 H, s), 1.72 - 1.83 (2 H, m), 2.08 - 2.19 (2 H, m), 2.36 - 2.56 (4 H, m), 3.46 (2 H, s), 7.20 - 7.40 (10 H, m); M_V 265.40 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}$); Massespektrum FAB m/z 266 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

Eksempel 59:

2a-[4-(4-metyl-4-fenyl-piperidyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

1-benzyl-4-metyl-4-fenylpiperidin (62 mg, 0,24 mmol) ble oppløst i etanol (2 ml). Palladiumkarbon (10 mg) ble tilsatt dertil, og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 17 t. i en argonatmosfære. Reaksjonsoppløsningen ble filtrert, løsningsmiddelet ble avdampet fra den resulterende modervæskene under et redusert trykk, og det således oppnådde material ble oppløst i vannfritt N,N -dimetylformamid (2 ml). Den resulterende oppløsningen ble blandet med 2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (79 mg, 0,26 mmol) og kaliumkarbonat (51 mg, 0,37 mmol) og deretter ble blandingen omrørt ved 60°C i 3 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med etylacetat og vann og reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, vasket med

mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Deretter ble forbindelsen oppnådd ved fordampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk separert og rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 50 mg av det i
5 overskriften angitte forbindelse (0,12 mmol, 53% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 - 1.40 (6 H, m), 1.43 - 1.60 (1 H, m),
1.70 - 1.95 (6 H, m), 2.00 - 2.70 (2 H, m), 2.75 - 2.89 (2 H, m), 6.65
(1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.79 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.11 (1 H, dd), 7.17
10 - 7.35 (5 H, m), 7.41 (1 H, br s); MV 402.58 ($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$); Massespektrum
TS m/z 403 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyre-
15 mettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}$) 439.04; Massespektrum EI m/z 402 (M-HCl) $^+$

Eksempel 60:

1-metylbenz[cd]indol-2(1H)-on

20 Benz[cd]indol-2(1H)-on (5,1 g, 30 mmol) ble oppløst i vann-
fritt N,N -dimetylformamid (100 ml). Natriumhydrid (60% inn-
hold, 1,2 g, 30 mmol) ble tilsatt dertil og den resulterende
oppløsning ble omrørt i 20 min i et isbad. Reaksjonsopp-
løsningen ble blandet med metyljodid (2,6 ml, 42 mmol) og
25 igjen omrørt ved romtemperatur i 1 t. Reaksjonsoppløsningen
ble blandet med etylacetat (300 ml) og vann (200 ml), og
reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat. Etyl-
acetatsjiktet ble separert, vasket med vann og deretter
tørket med vannfritt natriumsulfat. Ved avdampning av
30 etylacetat under redusert trykk ble 4,7 g (26 mmol, 74%
utbytte) av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd
som gule krystaller.

MV 183.21 ($\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}$); Massespektrum EI m/z 183 (M) $^+$

35 Eksempel 61:

1-metyl-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Etanol og Raney-nikkelslurry (Aldrich) ble tilsatt til
1-metyl-benz[cd]indol-2(1H)-on (4,5 g, 25 mmol) for å utføre
katalytisk reduksjon under vanlig trykk. Reaksjonen ble

terminert når 1,15 l hydrogenabsorpsjon ble observert, Raney-nikkel ble fjernet ved filtrering, det resulterende filtrat ble konsentrert og deretter ble den således oppnådde fargeløse olje rensert ved hjelp av silikagelkolonnekromotografi til å gi 3,8 g av den i overskriften angitte forbindelse (20 mmol, 80% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.31 (1 H, m), 1.91 (1 H, m), 2.14 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 2.64 (1 H, m), 2.92 (1 H, dd), 3.17 (3 H, s), 3.28 (1 H, dd), 6.61 (1 H, d), 6.82 (1 H, d), 7.17 (1 H, t); MV 187.24 ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$); Massespektrum EI m/z 187 (M)⁺

Eksempel 62:

2a-(4-brombutyl)-1-metyl-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
1-metyl-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (3,7 g, 20 mmol) ble oppløst i vannfritt N,N-dimetylformamid (50 ml). Natriumhydrid (60% innhold, 800 mg, 20 mmol) ble tilsatt dertil og den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Reaksjonsoppløsningen ble avkjølet i et isbad på -10°C , blandet med 1,4-dibrombutan (7,0 ml) og deretter ble 1 t. av reaksjonen utført mens temperaturen av reaksjonsoppløsningen ble økt til romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med diisopropyleter (150 ml) og vann (100 ml), og reaksjonsproduktet ble ekstrahert. Deretter ble det resulterende organiske sjikt vasket tre ganger med vann og tørket med vannfritt natriumsulfat. Diisopropyleter ble avdampet under redusert trykk, og den således oppnådde oljeaktige rest ble separert og rensert ved hjelp av silikagelkolonnekromotografi (utviklingssystem: diisopropyleter) til å gi 4,8 g av den i overskriften angitte forbindelse (15 mmol, 75% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (1 H, m), 1.30 (2 H, m), 1.66 - 1.92 (5 H, m), 2.00 - 2.20 (2 H, m), 2.66 (1 H, m), 2.86 (1 H, m), 3.17 (3 H, s), 3.29 (2 H, t), 6.64 (1 H, d), 6.83 (1 H, d), 7.17 (1 H, t); MV 322.25 ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NOBr}$); Massespektrum EI m/z 321:323 (intensitetsforhold 1:1 (M))

Eksempel 63:

2a-[4-(4-hydroksy-4-fenylpiperidyl)butyl]-1-metyl-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

En blanding av 2a-(4-brombutyl)-1-metyl-2a,3,4,5-tetrahydro-
5 benz[cd]indol-2(1H)-on (322 mg, 1 mmol), 4-hydroksy-4-fenyl-
piperidin (210 mg, 1,2 mmol), natriumbikarbonat (102 mg, 1,2
mmol) og etanol (15 ml) ble varmet under tilbakeløp i 6,3 t.
på et oljebad, reaksjonsoppløsningen ble avkjølt, og de
således presipiterte krystaller ble samlet ved filtrering til
10 å gi 226 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,54
mmol, 54% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93 - 1.05 (1 H, m), 1.12 - 1.49 (4 H, m),
1.67 - 1.92 (5 H, m), 2.06 - 2.20 (4 H, m), 2.22 - 2.41 (4 H, m), 2.60
15 - 2.77 (4 H, m), 2.81 - 2.91 (1 H, m), 3.17 (3 H, s), 6.64 (1 H, d,
J = 7.8 Hz), 6.82 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1 H, dd), 7.25 (1 H,
t, J = 7.3 Hz), 7.34 (2 H, dd, J = 8.0 Hz), 7.50 (2 H, d); MV 418.58
($\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$); Massespektrum EI m/z 418 (M)⁺

20

Eksempel 64:

2a-[4-(4-metoksy-4-fenyl-piperidyl)butyl]-1-metyl-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

25 1-t-butoksykarbonyl-4-metoksy-4-fenyl-piperidin (510 mg,
1,7 mmol) ble oppløst i diklormetan (2 ml). Trifluoreddik-
syre (4 ml) ble tilsatt dertil, og den resulterende opp-
løsning ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Reaksjons-
oppløsningen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vandig
30 natriumhydroksydoppløsning (1 N) og tørket med vannfritt
natriumsulfat. Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert
trykk og det således oppnådde resultat ble oppløst i vann-
fritt N,N-dimetylformamid (2 ml). Deretter ble den resulter-
ende oppløsning blandet med 1-metyl-2a-(4-brombutyl)-
35 2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (450 mg, 1,4 mmol)
og kaliumkarbonat (290 mg, 2,1 mmol) og omrørt ved 60°C i
3 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med etylacetat og
vann, og reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat,
vasket med mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt

natriumsulfat. Deretter ble forbindelsen oppnådd ved avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk separert og rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 79 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,31 mmol, 18% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.93 - 1.06 (1 H, m), 1.13 - 1.34 (2 H, m), 1.40 - 1.51 (1 H, m), 1.72 - 1.93 (4 H, m), 1.96 - 2.20 (6 H, m), 2.28 - 2.47 (4 H, m), 2.60 - 2.81 (3 H, m), 2.81 - 2.92 (1 H, m), 2.95 (3 H, s), 3.17 (3 H, s), 6.63 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.82 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.18 (1 H, dd), 7.24 - 7.39 (5 H, m); MV 432.59 (C₂₈H₃₆N₂O₂); Massespektrum EI m/z 432 (M)⁺

Eksempel 65:

2a-[4-(4-acetyl-4-fenyl-piperidyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

2a-(3-formylpropyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (180 mg, 0,72 mmol), 4-acetyl-4-fenylpiperidin-hydroklorid (190 mg, 0,79 mmol), eddiksyre (430 mg, 7,2 mmol) og natrium-triacetoksyborat (310 mg, 1,4 mmol) ble omrørt i 1,2-diklor-etan (3 ml) ved romtemperatur i 20 t. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med etylacetat (80 ml), vasket med vandig natriumhydroksydoppløsning (1 N) og mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natriumsulfat. Deretter ble forbindelsen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under redusert trykk separert og rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 74 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,17 mmol, 24% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.98 - 1.11 (1 H, m), 1.22 - 1.45 (5 H, m), 1.72 - 1.93 (7 H, m), 1.98 - 2.27 (6 H, m), 2.37 - 2.49 (2 H, m), 2.58 - 2.71 (3 H, m), 2.77 - 2.87 (1 H, m), 6.66 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 6.79 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (1 H, dd), 7.22 - 7.36 (5 H, m), 7.48 (1 H, br s); MV 430.59 (C₂₈H₃₄N₂O₂); Massespektrum EI m/z 430 (M)⁺

Eksempel 66:

6-acetyl-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

En 3,1 ml (43,4 mmol) porsjon acetylklorid ble tilsatt til en karbondisulfidsuspensjon (100 ml) av aluminiumklorid (11,5 g, 86,7 mmol) og omrørt ved romtemperatur i 30 min. Det ble
5 dråpevis tilsatt dertil en karbondisulfidoppløsning (150 ml) av 2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (5,0 g, 28,9 mmol) i løpet av 2 t. Etter 2 t. med varming under tilbake- løp og bekreftelse av at materialet var forsvunnet ved hjelp
10 av tynnsjikt-kromatografi, ble dette returnert til rom- temperatur og blandet med isopropyleter. Supernatantfluidet ble fjernet ved dekantering, og den gjenværende gummilignende substans ble oppløst i etylacetat og vasket med vann. Vann- sjiktet ble ekstrahert med etylacetat, de organiske sjiktene
15 ble kombinert og tørket (Na_2SO_4), og deretter ble løsnings- middelet avdampet under redusert trykk. Ved rekrystalli- sering av den således oppnådde oljeaktige substans fra etylacetat-isopropyleter og deretter fra etanol-isopropyl- eter, ble 3,5 g av den i overskriften angitte forbindelse
20 oppnådd (utbytte 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (1 H, m), 1.86 (1 H, m), 2.20 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.97 (1 H, m), 3.37 (2 H, m), 6.81 (1 H, d), 7.78 (1 H, d), 9.46 (1 H, s). EI m/z 215 (M)⁺

25

Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi (300 cm^3 , eluering med etylacetat-heksan = 1:2) til å gi 1,1 g av den i overskriften angitte forbindelse (utbytte 18%) og 1,0 g 8-acetyl-2a,3,4,5-
30 tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (utbytte 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (1 H, m), 1.90 (1 H, m), 2.17 (1 H, m), 2.45 (1 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.65 (1 H, m), 2.95 (1 H, dd), 3.27 (2 H, dd), 6.83 (1 H, d), 7.57 (1 H, d), 9.32 (1 H, s). EI m/z 215 (M)⁺

35

Eksempel 67:

6-acetyl-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

En 170 ml porsjon av DMF-oppløsning av 6-acetyl-2a,3,4,5-
5 tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (3,2 g, 14,9 mmol) ble av-
kjølt til -5°C. 0,7 g natriumhydrid (16,4 mmol) ble tilsatt
dertil, og den resulterende oppløsning ble omrørt ved 0°C i
30 min og deretter avkjølt til -40°C. 8,9 ml 1,4-dibrombutan
(74,5 mmol) ble tilsatt dertil, og blandingen ble omrørt over
10 natten med gradvis økning av temperaturen i en argonatomo-
fære. Reaksjonsoppløsningen ble ekstrahert med etylacetat og
vasket med vann. Etter tørking (Na₂SO₄) ble den oljeaktige
substansen oppnådd ved avdampningen av løsningsmiddelet under
reduert trykk rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromato-
15 grafi (700 cm³, eluering med etylacetat-heksan = 2:3) og
deretter rekrystallisert fra etylacetat-heksan til å gi
2,26 g av den i overskriften angitte forbindelse (43%
utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.43 (2 H, m), 1.72 - 1.91 (4 H, m), 2.12 (2
20 H, m), 2.57 (3 H, s), 3.11 (1 H, m), 3.23 (1 H, m), 3.30 (2 H, t),
6.79 (1 H, d), 7.76 (1 H, d), 8.37 (1 H, s).

Eksempel 68:

25 6-acetyl-2a-[4-(2-metoksyfenylpiperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-
tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Til 7 ml DMF-oppløsning av 6-acetyl-2a-(4-brombutyl)-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (0,27 g, 0,77 mmol)
ble det tilsatt 0,22 g (1,16 mmol) 2-metoksyfenylpiperazin og
30 0,32 g (2,31 mmol) kaliumkarbonat, med etterfølgende omrøring
over natten ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen ble
ekstrahert med etylacetat og vasket med vann. Etter tørking
(Na₂SO₄) ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk,
og den således oppnådde oljeaktige substans ble rensset ved
35 hjelp av silikagelkolonnekromatografi (80 cm³, eluering med
kloroform-metanol = 40:1) til å gi 0,28 g av den i over-
skriften angitte forbindelse (79% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.06 (1 H, m), 1.24 - 1.48 (4 H, m), 1.85 (3 H, m), 2.10 (2 H, m), 2.32 (2 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.58 (4 H, m),
5 3.05 - 3.14 (5 H, m), 3.24 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 6.74 (1 H, d),
6.83 - 7.00 (4 H, m), 7.73 (1 H, d), 8.77 (1 H, s). LC m/z 462 (M + H)⁺

10

Eksempel 69:

6-acetyl-2a-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyrididyl)butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 68, ble 57,6 mg
15 (utbytte 24%) av den i overskriften angitte forbindelse
oppnådd fra 0,20 g (0,57 mmol) 6-acetyl-2a-(4-brombutyl)-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on og 168 mg (0,86
mmol) 1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridin.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.09 (1 H, m), 1.29 - 1.52 (4 H, m), 1.85 (3
H, m), 2.12 (2 H, m), 2.36 (2 H, m), 2.54 (2 H, m), 2.55 (3 H, s),
2.64 (2 H, m), 3.11 (3 H, m), 3.23 (1 H, m), 6.01 (1 H, m), 6.75 (1
H, d), 7.19 - 7.36 (5 H, m), 7.72 (1 H, d), 8.73 (1 H, s). LC m/z 429
25 (M + H)⁺

Eksempel 70:

6-acetoksy-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-
2(1H)-on

30 En 2 ml porsjon metylenkloridoppløsning av 2a-(4-brombutyl)-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (94 mg, 0,26 mmol)
ble avkjølt til 0°C og deretter blandet med 93 mg (0,52 mmol)
m-klorperbensosyre og 21 μl (0,26 mmol) trifluoreddiksyre.
Etter 2 t. med omrøring i mørket ved romtemperatur ble
35 reaksjonsoppløsningen ekstrahert med kloroform og vasket med
natriumsulfitt og natriumbikarbonat i denne rekkefølge.
Etter tørking (Na₂SO₄) ble løsningsmiddelet avdampet under
redusert trykk, og den således oppnådde oljeaktige substans
ble rensert ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi (20 cm³,

eluering med etylacetat-heksan = 1:2) til å gi 88 mg av den i overskriften angitte forbindelse (89% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.27 - 1.52 (3 H, m), 1.71 - 1.90 (5 H, m),
5 2.12 (2 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.59 (2 H, m), 3.32 (2 H, t), 6.71 (1
H, d), 6.84 (1 H, d), 8.72 (1 H, s)

Eksempel 71:

6-acetoksy-2a-[4-(2-metoksyfenylpiperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-
10 tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

En 2 ml porsjon av DMF-oppløsning av 300 mg (0,82 mmol) 6-acetoksy-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on (1,0 g, 5,8 mmol) ble blandet med 315 mg (1,64 mmol) 2-metoksyfenylpiperazin og 0,57 ml (3,28 mmol) N,N-diisopropyletylamin, og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen ble ekstrahert med etylacetat og vasket med vann. Etter tørking (Na₂SO₄) ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk, og den således oppnådde oljeaktige substans ble rensset ved hjelp av
20 silikagelkolonnekromatografi (80 cm³, eluering med kloroform-metanol = 30:1) til å gi 143 mg av den i overskriften angitte forbindelse (36% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.16 (1 H, m), 1.36 (3 H, m), 1.44 (2 H, m),
25 1.73 - 1.90 (4 H, m), 2.30 (3 H, s), 2.33 (2 H, m), 2.59 (4 H, m),
3.06 (4 H, m), 3.85 (3 H, s), 6.67 (1 H, d), 6.83 - 7.00 (5 H, m),
8.66 (1 H, s). LC m/z 462 (M + H)⁺

Eksempel 72:

6-hydroksy-2a-[4-(2-metoksyfenylpiperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-
30 tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

En metanoloppløsning av 121 mg (0,25 mmol) 6-acetoksy-2a-[4-(2-metoksyfenylpiperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on ble blandet med 30 mg metanoloppløsning av
35 natriummetoksyd og blandingen ble omrørt ved romtemperatur 3 t. Ved avdampning av løsningsmiddelet under redusert trykk og rekrystallisering av den resulterende rest fra kloroform-etylacetat, ble den i overskriften angitte forbindelse oppnådd kvantitativt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.15 (1 H, m), 1.34 (2 H, m), 1.59 (3 H, m),
1.76 - 1.85 (4 H, m), 2.09 (2 H, m), 2.49 (2 H, m), 2.67 - 2.78 (4
H, m), 3.20 (4 H, m), 3.85 (3 H, s), 6.54 (1 H, d), 6.60 (1 H, d),
6.85 - 7.03 (4 H, m), 7.18 (1 H, s). LC m/z 436 (M + H)⁺

5

Eksempel 73:

6-acetoksy-2a-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridinyl)butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 71, ble 64 mg (utbytte
10 38%) av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd fra
0,14 g (0,38 mmol) 6-acetoksy-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-
tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on og 0,15 g (0,76 mmol)
1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridin.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.16 (1 H, m), 1.34 (2 H, m), 1.48 (3 H, m),
15 1.84 (3 H, m), 2.09 (2 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.38 (2 H, m), 2.57 (4
H, m), 2.64 (2 H, m), 3.10 (2 H, m), 6.02 (1 H, m), 6.68 (1 H, d),
7.19 - 7.37 (5 H, m), 8.61 (1 H, s). LC m/z 445 (M + H)⁺

20 Eksempel 74:

6-hydroksy-2a-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridinyl)butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 72, ble den i over-
skriften angitte forbindelse oppnådd fra 6-acetoksy-2a-[4-
25 (1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetra-
hydrobenz[cd]indol-2(1H)-on.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.11 (1 H, m), 1.30 (2 H, m), 1.47 (2 H, m),
1.82 (3 H, m), 2.08 (2 H, m), 2.37 (2 H, m), 2.55 - 2.69 (5 H, m),
30 2.77 (2 H, m), 3.11 (2 H, m), 6.04 (1 H, m), 6.53 (1 H, d), 6.59 (1
H, d), 7.19 - 7.38 (5 H, m), 7.98 (1 H, s). LC m/z 403 (M + H)⁺

Eksempel 75:

6-metoksy-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-
35 2(1H)-on

En 16 ml porsjon av metanoloppløsning av 6-acetoksy-2a-
(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
(0,60 g, 1,64 mmol) ble blandet med natriummetoksyd og omrørt
ved romtemperatur i 3 t. Etter nøytralisering av

reaksjonsoppløsningen ble en ionebytteharpiks Amberlite 15, ble harpiksen fjernet ved filtrering og løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk. Den således oppnådde oljeaktige substans ble omrørt i 4 ml aceton, og oppløsningen ble
5 blandet med 2 ml metyljodid og 2 ml vandig kaliumkarbonatoppløsning og omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsoppløsningen ble ekstrahert med metylacetat og vasket med 1 N saltsyre. Etter tørking (Na_2SO_4) ble løsningsmiddelet
10 avdampet under redusert trykk, og den således oppnådde oljeaktige substans ble rensset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi (100 cm^3 , eluering med etylacetat-heksan = 1:2) til å gi 0,31 g av den i overskriften angitte forbindelse (56% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.18 - 1.48 (3 H, m), 1.70 - 1.93 (5 H, m),
15 2.09 (2 H, m), 2.61 (1 H, m), 2.78 (1 H, m), 3.07 (2 H, t), 3.79 (3 H, s), 6.61 (1 H, d), 6.65 (1 H, d), 8.22 (1 H, s).

Eksempel 76:

20 6-metoksy-2a-[4-(2-metoksyfenylpiperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 68, ble 159 mg (utbytte 88%) av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd fra 135 mg (0,40 mmol) 6-metoksy-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on og 153 mg (0,80 mmol)
25 2-metoksyfenylpiperazin.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.12 (1 H, m), 1.25 - 1.48 (5 H, m), 1.73 - 1.89 (3 H, m), 2.09 (2 H, m), 2.30 (2 H, m), 2.61 (5 H, m), 2.78 (1
30 H, m), 3.05 (3 H, m), 3.77 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 6.58 (1 H, d), 6.62 (1 H, d), 6.82 - 6.99 (4 H, m), 8.87 (1 H, s). LC m/z 450 (M + H)⁺

35 Eksempel 77:

6-metoksy-2a-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 68, ble 83 mg (utbytte 50%) av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd fra

135 mg (0,40 mmol) 6-metoksy-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on og 156 mg (0,80 mmol) 1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridin.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.14 (1 H, m), 1.34 (2 H, m), 1.47 (2 H, m),
5 1.75 - 1.90 (3 H, m), 2.10 (2 H, m), 2.35 (2 H, m), 2.52 - 2.64 (5
H, m), 2.77 (1 H, m), 3.08 (2 H, m), 3.79 (3 H, s), 6.01 (1 H, m),
6.59 (1 H, d), 6.63 (1 H, d), 7.19 - 7.37 (5 H, m), 8.07 (1 H, s).

LC m/z 417 (M + H)⁺

Eksempel 78:

6-metoksykarbonyl-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydro-
benz[cd]indol-2(1H)-on

15 En 1,44 g (4,87 mmol) porsjon av trifosgen ble tilsatt til
1,2-dikloretansuspensjon (30 ml) av aluminiumklorid (1,95 g,
14,61 mmol) og blandingen ble avkjølt til 0°C. Det ble
tilsatt dertil 30 ml 1,2-dikloretanoppløsning inneholdende
1,50 g (1,64 mmol) 2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydro-
20 benz[cd]indol-2(1H)-on, med etterfølgende utføring av 2 t.
med omrøring ved 0°C. Reaksjonsoppløsningen ble blandet med
50 ml metanol, omrørt ved romtemperatur i 1 t., ekstrahert
med kloroform og deretter vasket med 1 N saltsyre. Etter
tørking (Na₂SO₄) ble løsningsmiddelet avdampet under redusert
25 trykk, og den således oppnådde oljeaktige substans ble rensert
ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi (300 cm³, eluering
med etylacetat-heksan = 1:1) og deretter rekrystallisert fra
etylacetat-heksan til å gi 0,63 g av den i overskriften
angitte forbindelse (35% utbytte).

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.23 (1 H, m), 1.41 (1 H, m), 1.71 - 1.92 (5
H, m), 2.14 (2 H, m), 3.08 (1 H, m), 3.30 (3 H, m), 3.87 (3 H, s),
6.81 (1 H, d), 7.94 (1 H, d), 8.76 (1 H, s).

35 Eksempel 79:

6-metoksykarbonyl-2a-[4-(2-metoksyfenylpiperazinyl)butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 68, ble 311 mg
(utbytte 79%) av den i overskriften angitte forbindelse

oppnådd fra 300 mg (0,82 mmol) 6-metoksykarbonyl-2a-(4-brom-butyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on og 315 mg (1,64 mmol) 2-metoksyfenylpiperazin.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.06 (1 H, m), 1.34 (3 H, m), 1.50 (2 H, m),
5 1.86 (4 H, m), 2.11 (2 H, m), 2.41 (2 H, m), 2.71 (3 H, m), 3.07 (4
H, m), 3.29 (1 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 6.74 (1 H, d),
6.83 - 7.01 (4 H, m), 7.91 (1 H, d), 9.20 (1 H, s). LC m/z 478 (M
+ H)⁺

10 Eksempel 80:

6-metoksykarbonyl-2a-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-4-fenyl-
pyridinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 68, ble 267 mg
15 (utbytte 81%) av den i overskriften angitte forbindelse
oppnådd fra 270 mg (0,74 mmol) 6-metoksykarbonyl-2a-(4-brom-
butyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on og 288 mg
(1,48 mmol) 1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridin.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.07 (1 H, m), 1.30 - 1.49 (4 H, m), 1.85 (3
20 H, m), 2.12 (2 H, m), 2.35 (2 H, m), 2.52 (2 H, m), 2.63 (2 H, t),
3.08 (3 H, m), 3.28 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 6.01 (1 H, m), 6.74 (1
H, d), 7.18 - 7.35 (5 H, m), 7.91 (1 H, d), 9.32 (1 H, s). LC m/z 445
25 (M + H)⁺

Eksempel 81:

6-karbamoyl-2a-[4-(2-metoksyfenylpiperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-
tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

30 En metanoloppløsning (3 ml) inneholdende 100 mg (0,21 mmol)
6-metoksykarbonyl-2a-[4-(2-metoksyfenylpiperazinyl)butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on ble blandet med 10%
vandig litiumhydroksydoppløsning (1 ml) og varmet under
tilbakeløp i 30 t. Reaksjonsoppløsningen ble returnert til
35 romtemperatur og surgjort ved tilsetning av 5 N saltsyre.
Det således dannede uoppløselige stoff ble filtrert, vasket
med vann og deretter tørket under redusert trykk til å gi
92 mg (94% utbytte) av et karboksylsyrederivat. En 30 mg
(0,96 mmol) porsjon av det således oppnådde karboksylsyre-

derivat ble oppløst i DMF (1 ml), og oppløsningen ble blandet med 20 mg (0,10 mmol) dicykloheksylkarbodiimid (DCC) og 13 mg (0,10 mmol) 1-hydroksybenzotriazol (HOBT). Den således oppnådde forbindelse ble omrørt ved romtemperatur i 3 t.,
 5 avkjølt til 0°C, blandet med 1 ml 28% vandig ammoniakk og deretter igjen omrørt ved romtemperatur i 2 t. Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk og den således oppnådde rest fikk absorberes av Diaion HP-20 (Mitsubishi Kagaku). Deretter ble 26 mg (86% utbytte) av den i over-
 10 skriften angitte forbindelse oppnådd ved eluering derav med vann-metanol = 10:1 (300 ml), det samme = 1:1 (200 ml) og metanol (300 ml) i denne rekkefølge.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0.91 (1 H, m), 1.19 (3 H, m), 1.34 (2 H, m),
 15 1.67 - 1.84 (3 H, m), 1.96 (1 H, m), 2.06 (1 H, m), 2.23 (2 H, m),
 2.50 (4 H, br s), 2.92 (5 H, m), 3.73 (3 H, s), 6.66 (1 H, d), 6.76
 - 6.91 (4 H, m), 7.36 (1 H, d). LC m/z 463 (M + H)⁺

Eksempel 82:

20 6-karbamoyl-2a-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridinyl)-butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 81, ble den i over-
 skriften angitte forbindelse (utbytte 48%) oppnådd fra
 6-metoksykarbonyl-2a-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-4-fenyl-
 25 pyridinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.03 (1 H, m), 1.33 (2 H, m), 1.64 (1 H, m),
 1.72 (1 H, m), 1.86 (2 H, m), 2.07 (1 H, m), 2.20 (1 H, m), 2.37 (2
 H, m), 2.56 (2 H, m), 2.69 (2 H, t), 2.95 - 3.11 (3 H, m), 3.45 (1
 30 H, m), 6.07 (1 H, m), 6.76 (1 H, d), 7.19 - 7.40 (5 H, m), 7.46 (1
 H, d). LC m/z 430 (M + H)⁺

Eksempel 83:

35 6-brom-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

En 20 ml porsjon av 1,2-dikloretanoppløsning inneholdende
 0,50 g (1,62 mmol) 2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydro-
 benz[cd]indol-2(1H)-on ble avkjølt til -20°C og blandet med

0,10 ml (1,94 mmol) brom. Reaksjonsoppløsningen ble omrørt ved -20°C i 1 t., ekstrahert med kloroform og deretter vasket med mettet vandig natriumtiosulfatoppløsning og mettet vandig bikarbonatoppløsning i denne rekkefølge. Etter tørking

5 (Na₂SO₄) ble løsningsmiddelet avdampet under redusert trykk, og den således oppnådde rest ble på ny presipitert fra etylacetat-hexan til å gi 0,54 g av den i overskriften angitte forbindelse (86% utbytte).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.19 - 1.52 (3 H, m), 1.70 - 2.00 (5 H, m),
10 2.14 (2 H, m), 2.74 (2 H, t), 3.31 (2 H, t), 6.64 (1 H, d), 7.34 (1 H, d), 8.61 (1 H, s).

Eksempel 84:

15 6-brom-2a-[4-(2-metoksyfenylpiperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 68, ble 246 mg (utbytte 87%) av den i overskriften angitte forbindelse oppnådd fra 220 mg (0,57 mmol) 6-brom-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on og 219 mg (1,14 mmol)
20 2-metoksyfenylpiperazin.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.08 (1 H, m), 1.26 - 1.46 (4 H, m), 1.72 - 1.96 (3 H, m), 2.14 (2 H, m), 2.31 (2 H, m), 2.59 (4 H, br s), 2.73
25 (2 H, t), 3.06 (4 H, br s), 3.84 (3 H, s), 6.57 (1 H, d), 6.83 - 7.00 (4 H, m), 7.31 (1 H, d), 9.04 (1 H, s). LC-MS m/z 498, 500 (1:1) (M + H)⁺

30 Eksempel 85:

6-brom-2a-[4-(1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

På samme måte som beskrevet i eksempel 68, ble 194 mg (utbytte 73%) av den i overskriften angitte forbindelse
35 oppnådd fra 220 mg (0,57 mmol) 6-brom-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on og 222 mg (1,14 mmol) 1,2,3,6-tetrahydro-4-fenylpyridin.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.11 (1 H, m), 1.31 (2 H, m), 1.46 (2 H, m),
1.72 - 1.93 (3 H, m), 2.13 (2 H, m), 2.35 (2 H, m), 2.52 (2 H, m),
2.63 (2 H, t), 2.72 (2 H, t), 3.08 (2 H, m), 6.01 (1 H, m), 6.59 (1
5 H, d), 7.19 - 7.31 (6 H, m), 9.16 (1 H, s). LC m/z 465, 467 (1:1)
(M + H)⁺

Eksempel 86:

10 6-nitro-2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-
2(1H)-on

En 100 mg (0,32 mmol) porsjon av 2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-
tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on oppløst i 2 ml eddiksyre, og
den resulterende oppløsning ble avkjølt til 15°C. Det ble
15 tilsatt dertil eddiksyreoppløsning (1 ml) inneholdende 46 µl
(0,48 mmol) eddiksyreanhydrid og 19 µl (0,48 mmol) salpeter-
syre, og blandingen ble omrørt over natten ved 15°C. Reak-
sjonsoppløsningen ble ekstrahert med kloroform og vasket med
vann og vandig natriumbikarbonatoppløsning i denne rekke-
20 følge. Etter tørking (Na₂SO₄) ble løsningsmiddelet avdampet
under redusert trykk, og den resulterende resten ble rensert
ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi (20 cm³, eluering
med etylacetat-heksan = 1:2) til å gi 83 mg av den i over-
skriften angitte forbindelse (73% utbytte).

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.25 (1 H, m), 1.46 (2 H, m), 1.73 - 2.02 (5
H, m), 2.18 (2 H, m), 3.24 (2 H, m), 3.33 (2 H, t), 6.89 (1 H, d),
8.15 (1 H, d), 9.07 (1 H, s). EI m/z 352, 354 (1:1) (M + H)⁺

30 Eksempel 87:

2a-[4-(4-(2-pyridyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-
benz[cd]indol-2(1H)-on

2a-(4-brombutyl)-2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on
(147 mg, 0,48 mmol), 1-(2-pyridyl)piperazin (86 mg, 0,53
35 mmol) og kaliumkarbonat (99 mg, 0,72 mmol) ble omrørt over
natten i vannfritt N,N-dimetylformamid (2 ml) ved 60°C.
Løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk, og den
således oppnådde rest ble blandet med etylacetat og vann.
Reaksjonsproduktet ble ekstrahert med etylacetat, og vasket

med mettet saltoppløsning og tørket med vannfritt natrium-sulfat, løsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk og deretter ble den således oppnådde substans separert og renset ved hjelp av silikagelkolonnekromatografi til å gi 190 mg av den i overskriften angitte forbindelse (0,48 mmol, 100% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 - 1.52 (5 H, m), 1.75 - 1.92 (5 H, m), 2.06 - 2.19 (2 H, m), 2.22 - 2.34 (2 H, m), 2.60 - 2.69 (1 H, m), 2.79 - 2.89 (1 H, m), 3.47 - 3.52 (4 H, m), 6.59 - 6.63 (2 H, s), 6.67 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (1 H, dd), 7.46 (1 H, d, $J = 8.0, 7.6, 2.0$ Hz), 7.62 (1 H, br s), 8.17 (1 H, m); MV 390.53 ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$); Massespektrum LC m/z 391 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

15

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 426.99 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}$); Massespektrum LC m/z 391 ($\text{M-HCl} + \text{H}$)⁺

20 Eksempel 88:

2a-[4-(4-(2-pyrimidyl)piperazinyl)butyl]-2a,3,4,5-tetrahydro-benz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som beskrevet i eksempel 87, unntatt at 1-(2-pyrimidyl)piperazinhydroklorid ble anvendt i stedet for 1-(2-pyridyl)piperazin (utbytte 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02 - 1.14 (1 H, m), 1.26 - 1.51 (4 H, m), 1.75 - 1.92 (3 H, m), 2.06 - 2.18 (2 H, m), 2.22 - 2.34 (2 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.77 - 3.79 (4 H, m), 6.47 (1 H, dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz), 6.66 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (1 H, br s), 8.29 (2 H, dd); MV 391.52 ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}$); Massespektrum FAB m/z 392 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

35

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 427.98 ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}$); Massespektrum LC m/z 391 (M-HCl)⁺

Eksempel 89:

2a-[4-(4-(6-(trifluormetyl)pyrid-2-yl)piperazinyl)butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som
5 beskrevet i eksempel 87, unntatt at 1-(6-(trifluormetyl)-
pyrid-2-yl)piperazin ble anvendt i stedet for 1-(2-pyridyl)-
piperazin (utbytte 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.04 - 1.17 (1 H, m), 1.29 - 1.52 (4 H, m),
10 1.71 - 1.92 (3 H, m), 2.06 - 2.20 (2 H, m), 2.22 - 2.36 (2 H, m), 2.41
- 2.50 (4 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.52 -
3.60 (4 H, m), 6.67 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.74 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz),
6.81 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.92 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (1 H, dd),
15 7.40 (1 H, br s), 7.55 (1 H, dd); MV 458.53 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$); Massespektrum
TSP m/z 459 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyre-
mettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

20 MV 494.99 ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$); Massespektrum TSP m/z 459 (M-HCl)⁺

Eksempel 90:

2a-[4-(4-(3-trifluormetyl)pyrid-2-yl)piperazinyl)butyl]-
2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-2(1H)-on

25 Denne forbindelsen ble syntetisert på samme måte som
beskrevet i eksempel 87, unntatt at 1-(3-(trifluormetyl)-
pyrid-2-yl)piperazin ble anvendt i stedet for 1-(2-pyridyl)-
piperazin (utbytte 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.03 - 1.14 (1 H, m), 1.30 - 1.50 (4 H, m),
30 1.76 - 1.92 (3 H, m), 2.06 - 2.19 (2 H, m), 2.25 - 2.35 (2 H, m), 2.47
- 2.54 (4 H, m), 2.60 - 2.70 (1 H, m), 2.80 - 2.90 (1 H, m), 3.26 -
3.34 (4 H, m), 6.67 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.80 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz),
6.91 - 6.95 (1 H, m), 7.11 (1 H, dd), 7.31 (1 H, br s), 7.81 - 7.83
35 (1 H, m), 8.39 - 8.40 (1 H, m); MV 458.53 ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$); Massespektrum
TSP m/z 459 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

Den således oppnådde fri forbindelse ble oppløst i saltsyremettet metanol for å oppnå dens saltsyresalt.

MV 494.99 ($C_{25}H_{30}ClF_3N_4O$); Massespektrum TSP m/z 459 (M-HCl)⁺

5 Forsøkseksempel 1:

Bindingsaffinitet for 5-HT₇ reseptor

Dyrkede celler som er i stand til å uttrykke human serotonin 5-HT₇ reseptor subtype ble samlet i en analysebuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, inneholdende 10 mM MgCl₂, 0,2 mM EDTA,
10 0,001% pargylin og 0,1% askorbinsyre) og homogenisert med en Potter-type homogenisator. Deretter ble membranfraksjonen underkastet 20 min. med sentrifugering ved 39 000 g og ved 4°C. Den således oppnådde pellet ble på ny suspendert i 1 ml (pr. celler pr. en kulturskål med diameter 10 cm) av analyse-
15 bufferen og igjen homogenisert. Dette forsøket ble utført på 1 nM i sluttkonsentrasjon av [³H]-5-CT (karboksamid-triptamin) og 1 til 1 000 nM av forbindelsene ifølge eksempler 1 til 90 representert ved den generelle formel (I). 100 µl av membranfraksjonen ble tilsatt til reaksjonsrøret, endelig
20 analysevolum ble innstilt til 500 µl, og reaksjonen ble utført ved inkubering av mediumet ved 37°C i 15 min. Inkubasjonen ble terminert ved hurtig filtrering av reaksjonssystemet på et GF/B filter som deretter ble vasket med 6 ml kald 50 mM Tris-HCl (pH 7,4). Radioaktivitet ble målt ved
25 anvendelse av Packard væskescintillasjonsteller. Ikke-spesifikk binding ble bestemt ved 10 µM metergolin, og den spesifikke binding ble beregnet basert på forskjellen. IC₅₀-verdien av hver forbindelse ble bestemt med ikke-lineær minste kvadraters regresjonsanalyse, og dissosiasjons-
30 konstanten K_i ble beregnet fra verdien.

Det ble bekreftet ved hjelp av denne testen at K_i-verdien til forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse representert ved formelen (I) for 5-HT₇ reseptoren hovedsakelig var
35 innenfor området fra 0,001 µM til 1 µM.

Forsøkseksempel 2:

Bindingsaffinitet for 5-HT₂ reseptor

Hjernebark fra rotte ble homogenisert i 10 volumer av 0,32 M sukroseoppløsning og sentrifugert i 10 min ved 900 x g, og det resulterende supernatantfluid ble igjen sentrifugert i 20 min ved 11 500 x g. Det således oppnådde presipitat ble på ny suspendert i 500 nM Tris-HCl (pH 7,4) buffer og sentrifugert i 20 min ved 39 900 x g, og det således oppnådde presipitat ble anvendt som P2 fraksjon. P2 fraksjonen ble inkubert ved 37°C i 15 min i 50 mM Tris-HCl (pH 7,4) buffer inneholdende 1 nM av [³H]ketanserin og hver av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse og deretter filtrert etter reaksjonen under anvendelse av Whatman GF/B glassfilter. ³H radioaktiviteten på filteret ble målt ved anvendelse av en væskescintillasjonsteller. Ikke-spesifikk binding ble bestemt i nærvær av 10 μM ketanserin, og den spesifikke binding ble beregnet basert på forskjellen. IC₅₀-verdien av hver forbindelse ble bestemt med ikke-lineær minste kvadraters regresjonsanalyse, og dissosiasjonskonstanten K_i ble beregnet fra verdien. Dissosiasjonskonstanten av 5-HT₂ oppnådd ved dette forsøket, dissosiasjonskonstanten av 5-HT₇ oppnådd i forsøkseksempel 1 og deres forhold er vist i den etterfølgende tabell. Som det fremgår fra resultatene vist i den etterfølgende tabell, viser forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse sin affinitet for 5-HT₂ reseptor også, men de binder mer selektivt 5-HT₇ reseptor.

Tabell

Navn på forbindelse	K _i (nM) av 5-HT ₂	K _i (nM) av 5-HT ₇	5-HT ₂ /5-HT ₇
Forbindelse 5	61	8,9	7,0
Forbindelse 56	414	27	15,0
Forbindelse 87	120	11	11,0

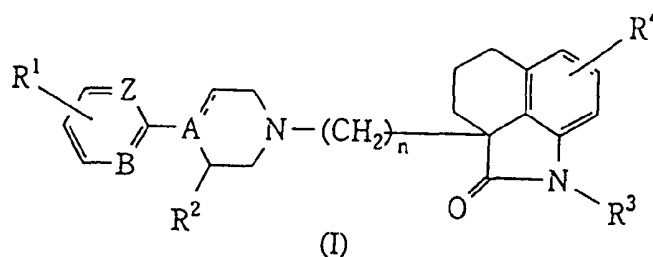
INDUSTRIELL ANVENDBARHET:

Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelse binder mer selektivt til en serotoninreseptor subtype 5-HT₇ reseptor. Som en følge er forbindelsene representert ved formelen (I) ifølge den foreliggende oppfinnelse og deres farmasøytisk akseptable salter anvendbare som farmasøytiske preparater for forebygging eller behandling av mental- og nervesykdommer i sentralnervesystemet, omfattende manisk-depressiv psykose, angst og schizofreni, hvori serotoninreseptorer er inn-

blandet.

PATENTKRAV

1. Forbindelse, karakterisert ved at den representeres ved formel (I):

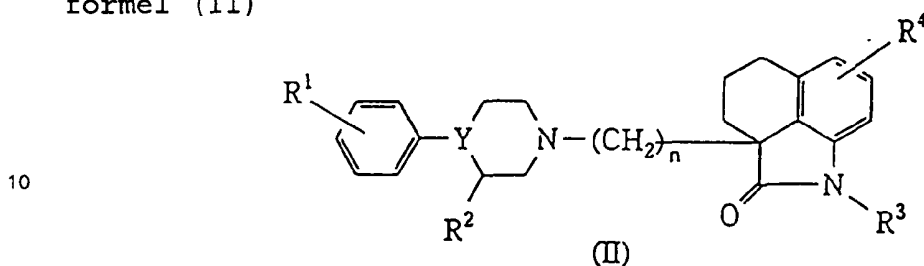


25 hvor A representerer N, CH, C med en dobbeltbinding eller CR⁵, hver av B og Z representerer uavhengig N eller CR¹, med den betingelse at A er N når B og/eller Z er N, R¹ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en C₁-C₄ alkylgruppe, en cyanogruppe, en trihalometylgruppe, en hydroksygruppe, en C₁-C₄ alkoksygruppe, en karbamoylgruppe eller en di-C₁-C₄ alkylkarbamoylgruppe, R² representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄ alkylgruppe, R³ representerer et hydrogenatom eller en C₁-C₄ alkylgruppe, R⁴ representerer et hydrogenatom, et halogenatom, en hydroksygruppe, en C₁-C₄ alkoksygruppe, en C₁-C₄ acylgruppe, en C₁-C₄ alkoksykarbonylgruppe, en karbamoylgruppe eller en C₁-C₄ acyloksygruppe, R⁵ representerer en C₁-C₄ alkylgruppe, en cyanogruppe, en C₁-C₄ acylgruppe, en C₁-C₄ alkoksygruppe, en C₁-C₄ alkoksykarbonylgruppe eller en

hydroksygruppe, og n er et helt tall 2 til 6, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse som angitt i krav 1,

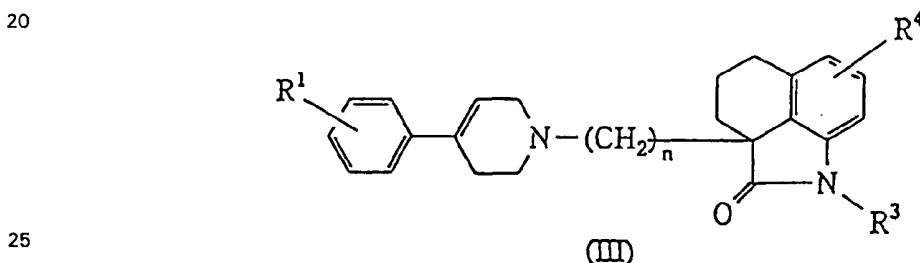
5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n r e p r e s e n t e r e s v e d f o r m e l (II)



15 hvor Y representerer N eller CH, og R¹, R², R³, R⁴ og n er som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

3. Forbindelse som angitt i krav 1,

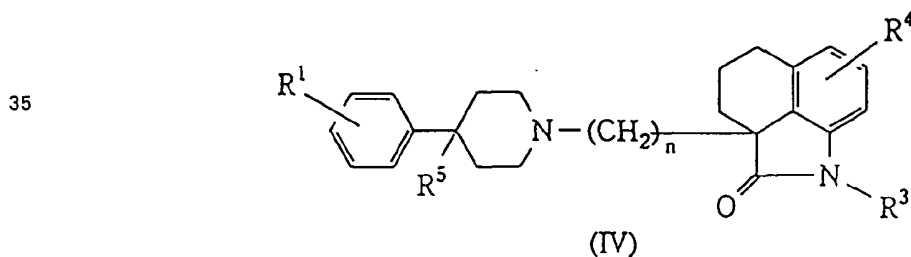
20 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n r e p r e s e n t e r e s v e d f o r m e l (III):



hvor R¹, R³, R⁴ og n er som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

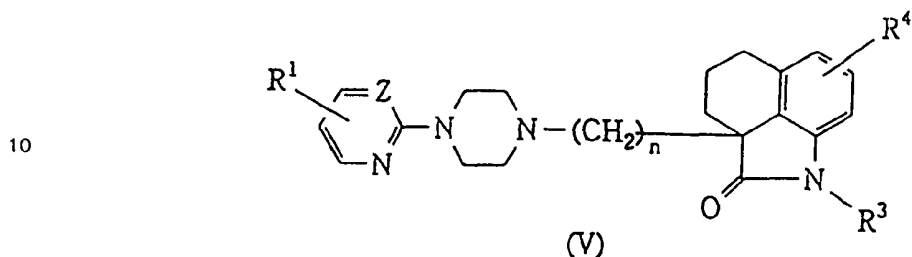
30 4. Forbindelse som angitt i krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n r e p r e s e n t e r e s v e d f o r m e l (IV):



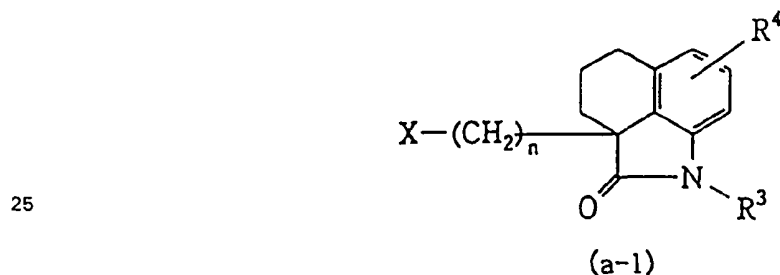
hvor R^1 , R^3 , R^4 , R^5 og n er som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelse som angitt i krav 1,
 5 k a r a k t e r i s e r t v e d at den representeres ved formel (V):



- 15 hvor R^1 , R^3 , R^4 , Z og n er som definert i det foregående, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Forbindelse,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at den representeres ved
 20 formel (a-1):



- hvor X representerer et halogenatom, en metansulfonyloksy, etansulfonyloksy eller liknende alkylsulfonsyreester-rest
 30 eller en benzensulfonyloksy, p-toluensulfonyloksy eller liknende arylsulfonsyreester-rest, og R^3 , R^4 og n er som definert i det foregående.

7. Farmasøytisk preparat for anvendelse i behandling eller
 35 forebygging av mentalsykdommer,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder hvilken eller hvilke som helst av forbindelsene ifølge kravene 1 - 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.