



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **176019**

(13) B

(51) Int Cl<sup>5</sup> C 07 D 209/90

### Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	913158	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	13.08.91	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	13.08.91	(30) Prioritet	15.08.90, US, 567987 03.07.91, US, 725177
(41) Alm. tilgj.	17.02.92		
(44) Utlegningsdato	10.10.94		

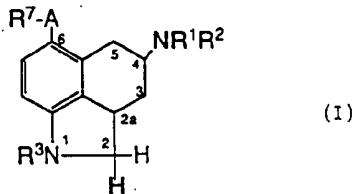
(71) Patentsøker Eli Lilly and Co, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US  
(72) Oppfinner Michael Edward Flaugh, Indianapolis, IN, US  
Michael John Martinelli, Indianapolis, IN, US  
John Mehnert Schaus, Zionsville, IN, US  
(74) Fullmektig Lars Brevig, Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 6-substituert-  
heksahydrobenz(cd)indoler samt mellomprodukter for disse**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formelen:



hvor:

R<sup>1</sup> er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-alkenyl, cyklopropylmetyl, fenylyl-substituert (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl), -C(O)R<sup>4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl) eller -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup> er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-alkenyl eller cyklopropylmetyl;

R<sup>3</sup> er en aminoblokkerende gruppe;

n er 1-4;

R<sup>4</sup> er hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy eller fenylyl;

R<sup>5</sup> og R<sup>6</sup> er uavhengig hydrogen, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller en C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl;

A er C=O, CHO eller C≡C;

R<sup>7</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, substituert (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), aryl, substituert aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl), substituert aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl), C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl-substituert metyl eller C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl forutsatt at når A er C≡C, så er R<sup>7</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, substituert (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl), aryl, aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl), substituert aryl, substituert aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alkyl) eller C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl.

Det er også beskrevet fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med formel (I) og mellomprodukter for bruk ved deres fremstilling.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av terapeutisk aktive 6-substituert-heksahydrobenz[cd]indoler som er nyttige for behandling av tilstander som krever regulering av kroppens serotoninfunksjon. Oppfinnelsen angår også mellomprodukter for de nevnte forbindelsene.

I løpet av en del av de siste årene har det blitt klart at neurotransmitteren serotonin (5-hydroksytryptamin -- 5-HT) er forbundet direkte eller indirekte med en rekke fysiologiske fenomener inkludert appetitt, hukommelse, termoregulering, søvn, seksuell adferd, angst, depresjon, blodtrykkssenkning og hallusinogen adferd [Glennon, R.A., J. Med. Chem., 30, 1 (1987)].

Det har blitt erkjent at det er en rekke forskjellige typer av 5-HT-reseptorer. Disse reseptorene har blitt klassifisert som 5-HT<sub>1</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>- og 5-HT<sub>3</sub>-reseptorer, idet den førstnevnte er ytterligere inndelt i underklassene 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub> og 5-HT<sub>1D</sub>. Bindingsaffiniteten til en forbindelse for en eller flere 5-HT-reseptorer kan gi en ønskelig fysiologisk effekt eller minimalisere en uønsket effekt. Det er derfor ønskelig å tilveiebringe forbindelser som kan bindes til 5-HT-reseptorer for å virke som serotoninagonister eller -antagonister.

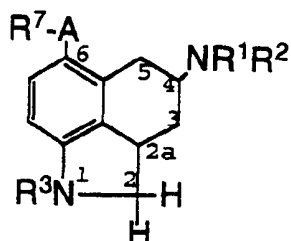
US patent 4 576 959 til Flaugh beskriver en familie av 6-substituert-4-dialkylamino-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]-indoler som er beskrevet som sentrale serotoninagonister. US patent 4 745 126 til Leander beskriver en fremgangsmåte for behandling av angst hos mennesker ved bruk av et 4-substituert-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol-6-karboksamidderivat.

Det har blitt rapportert visse indoliner, som i US patent 4 110 339 til Bach et al. (1978), Flaugh et al., J. Med. Chem., 31, s. 1746-1753 (1988), US patent 4 576 959 til Flaugh og EP patentsøknad, publ. nr. 153 083. Disse er blitt

benyttet som mellomprodukter i fremstillingen av de tilsvarende indoler.

Det har nå blitt funnet at visse 6-substituert- og spesielt 6-acyl-substituert-4-aminoheksahydro[cd]indoler (indoliner), spesielt visse stereoisomerer av slike indoliner, er nyttige ved behandling av tilstander som krever modifikasjon av serotoninfunksjonen i kroppen.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt nye terapeutisk aktive 6-substituert-heksahydrobenz[cd]indolforbindelser, eller en vesentlig ren stereoisomer derav, som har formelen:



(I)

hvor:

R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, cyklopropylmetyl, eller fenylsubstituert (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl),

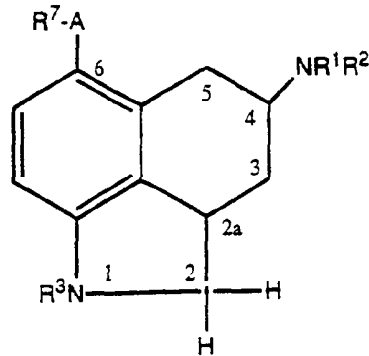
R<sup>2</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, eller cyklopropylmetyl;

R<sup>3</sup> er hydrogen;

A er C=O eller C≡C;

R<sup>7</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, fenyl, fenyl substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksy eller fenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl); og farmasøytisk akseptable salter derav.

Videre er det ifølge oppfinnelsen tilveiebragt mellomproduktforbindelser, eller vesentlig rene stereoisomerer derav, og disse forbindelsene er kjennetegnet ved at de har formelen:



hvor:

$R^1$  er  $C_1$ - $C_4$  alkyl, cyklopropyl eller fenylsubstituert ( $C_1$ - $C_4$  alkyl);

$R^2$  er  $C_1$ - $C_4$  alkyl eller cyklopropylmetyl;

$R^3$  er en aminoblokkerende gruppe;

A er  $C=O$  eller  $C\equiv C$ ; og

$R^7$  er  $C_1$ - $C_8$  alkyl, fenyl, fenyl substituert med  $C_1$ - $C_3$  alkoksy eller fenyl ( $C_1$ - $C_4$  alkyl).

Den heri benyttede betegnelse "alkyl" representerer en rett eller forgrenet alkylkjede med de angitte antall karbonatomer. " $C_1$ - $C_4$ -alkyl"-grupper er f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek-butyl, isobutyl og tert-butyl. " $C_1$ - $C_8$ -alkyl"-grupper innbefatter de som er angitt for  $C_1$ - $C_4$ -alkyl samt n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, n-heksyl, 4-metylpentyl, n-heptyl, 3-etylpentyl, 2-metylheksyl, 2,3-dimetylpentyl, n-oktyl, 3-propylpentyl, 6-metylheptyl og lignende.

Betegnelsen " $C_1$ - $C_3$ -alkoksy" betyr hvilke som helst av metoksy, etoksy, n-propoksy og isopropoksy.

Betegnelsen "aminoblokkerende gruppe" er benyttet slik den ofte er brukt i syntetisk organisk kjemi, for å referere til en gruppe som vil hindre en aminogruppe i å delta i en reaksjon utført på en eller annen funksjonell gruppe i molekylet, men som kan fjernes fra aminet når det er ønsket å

gjøre dette. Slike grupper er omtalt av T.W. Greene i kapitel 7 i Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 1981 og av J.W. Barton i kapitel 2 i Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, 5 utgiver, Plenum Press, New York, 1973. Eksempler på slike grupper innbefatter de med formelen -COOR hvor R innbefatter slike grupper som metyl, etyl, propyl, isopropyl, 2,2,2-trikloretyl, 1-metyl-1-fenyletyl, isobutyl, t-butyl, t-amyl, vinyl, allyl, fenyl, benzyl, p-nitrobenzyl, o-nitrobenzyl og 10 2,4-diklorbenzyl, benzyl og substituert benzyl slik som 3,4-dimetoksybenzyl, o-nitrobenzyl og trifenylmetyltrityl; acylgrupper og substituert acyl slik som formyl, acetyl, kloracetyl, dikloracetyl, trikloracetyl, trifluoracetyl, benzoyl og p-metoksybenzoyl; og andre grupper slik som 15 metansulfonyl, p-toluensulfonyl, p-brombensensulfonyl, p-nitrofenyletyl og p-toluensulfonylaminokarbonyl. Foretrukne aminoblokkerende grupper er benzyl ( $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), trityl, acyl  $[\text{C}(\text{O})\text{R}]$  eller  $\text{SiR}_3$  hvor R er  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl, halogenmetyl, 2-halogen-substituert alkoksy eller fenyl.

20 Forbindelsene av formel I har minst to chirale sentere og derfor kan minst fire stereoisomerer eksistere for hvert. Chirale sentere forekommer ved stilling 2a og 4 som i formel I. Dersom en substituentgruppe inneholder et chiralt senter, 25 så kan naturligvis ytterligere stereoisomerer forekomme. Racemiske blandinger samt de vesentlig rene stereoisomerene med formel I omfattes av foreliggende oppfinnelse. Betegnelsen "vesentlig ren" refererer til at minst 90 mol-%, mer foretrukket minst 95 mol-% og mest foretrukket minst 98 mol-% 30 av den ønskede stereoisomerer er til stede sammenlignet med de andre tilstedeværende stereoisomerer. Særlig foretrukne stereoisomerer med formel I er de hvori konfigurasjonen til det chirale senteret ved stilling 2a er S og ved stilling 4 er R, dvs. to 2aS, 4R.

35 Betegnelsen "R" og "S" er benyttet i foreliggende sammenheng slik de vanligvis er benyttet i organisk kjemi for å betegne

spesifikk konfigurasjon for chiralt senter. Betegnelsen "R" refererer til "høyre" og refererer denne konfigurasjonen for et chiralt senter med et forhold for gruppeprioriteter regnet med urviseren (høyeste til nest laveste) ved betraktning langs bindingen mot den laveste prioritetsgruppen. Betegnelsen "S" eller "venstre" refererer til denne konfigurasjonen for et chiralt senter med et forhold for gruppeprioriteter regnet i retningen mot klokken (høyeste til nest laveste) ved betraktning langs bindingen mot den laveste prioritetsgruppen. Prioriteten til grupper er basert på deres atomtall (tyngste isotop først). En delvis liste over prioriteter og en omtale av stereokjemi er angitt i boken The Vocabulary of Organic Chemistry, Orchin, et al., John Wiley and Sons Inc., utgivere, side 126.

Mens alle forbindelsene av formel I er nyttige for de formål som beskrives, så er enkelte av forbindelsene foretrukne for slike anvendelser.  $R^1$  og  $R^2$  er fortrinnsvis begge  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, og spesielt n-propyl.  $R^7$  er fortrinnsvis  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller fenyl ( $C_1$ - $C_4$ -alkyl). Selv om forbindelser hvori A er  $C\equiv C$  har aktivitet, så er deres primære nyttevirkning som mellomprodukter i fremstillingen av forbindelser hvor A er  $C=O$ .

Som påpekt ovenfor innbefatter foreliggende oppfinnelse de farmasøytisk akseptable saltene av forbindelsene med formel I. Siden forbindelsene ifølge oppfinnelsen er aminer, så er de basiske av natur og reagerer følgelig med uorganiske og organiske syrer til dannelsen av farmasøytisk akseptable salter, slik som saltsyre, salpetersyre, fosforsyre, svovelsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, fosforsyrling og andre, samt salter fra ikke-toksiske organiske syrer slik som alifatiske mono- og dikarboksylysyre, aminosyrer, fenylsubstituerte alkansyrer, hydroksyalkansyre og hydroksyalkandionsyre, aromatiske syrer, alifatiske og aromatiske sulfonsyrer. Slike farmasøytisk akseptable salter innbefatter således sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfitt, bisulfitt,

nitrat, fosfat, monohydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, metafosfat, pyrofosfat, klorid, bromid, jodid, acetat, propionat, kaprylat, akrylat, formiat, tartrat, isobutyrat, kaprat, heptanoat, propiolat, oksalat, malonat, succinat, 5 suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, butyn-1,4-dioat, heksyn-1,6-dioat, hippurat, benzoat, klorbenzoat, metylbenzoat, ftalat, tereftalat, benzensulfonat, toluensulfonat, klorbenzensulfonat, xylensulfonat, fenylacetat, fenylpropionat, fenylbutyrat, citrat, laktat,  $\beta$ -hydroksybutyrat, 10 glykolat, malat, naftalen-1-sulfonat, naftalen-2-sulfonat og mesylat.

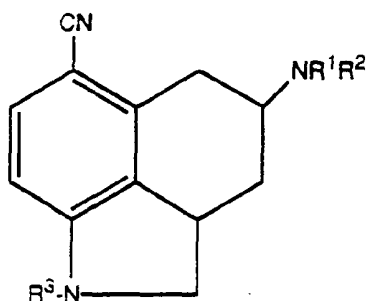
Følgende oversikt illustrerer representative forbindelser ifølge oppfinnelsen:

15 4-(di-n-propylamino)-6-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol;  
 4-(di-n-propylamino)-6-(2,2-dimetylpropanoyl)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol;  
 4-(dietylamino)-6-propanoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]-  
 20 indol;  
 4-(di-n-propylamino)-6-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol;  
 (2aS,4R)-4-(n-propylamino)-6-(2-metylpropanoyl)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol;  
 25 1-metyl-4-(di-n-propylamino)-6-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol;  
 1-metyl-4-(n-propylamino)-6-(3-metylbutanoyl)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol;  
 (2aS,4R)-4-(di-n-propylamino)-6-(2,2-dimetylpropanoyl)-  
 30 1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol;  
 (2aS,4R)-4-(di-n-propylamino)-6-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol;  
 4-(N-n-propyl-N-cyklopropylmetyl)amino-6-propanoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol;  
 35 (2aS,4S)-4-(di-n-propylamino)-6-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol; og

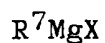
(2aS,4R)-4-(di-n-propylamino)-6-(2-fenyletanoyl)-1,2,2a,3,-  
4,5-heksahydrobenz[cd]indol.

De ovenfor definerte nye forbindelsene av formel I frem-  
stilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved

A) omsetning av en forbindelse, eller en vesentlig ren  
stereoisomer derav, med formelen:

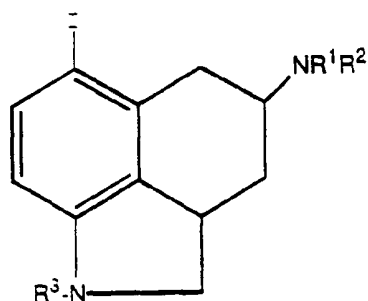


hvor  $R^1$  og  $R^2$  har de ovenfor angitte betydninger og  $R^3$  er  
hydrogen eller en aminoblokkerende gruppe, med en Grignard-  
reagens med formelen:



hvor  $R^7$  har den ovenfor angitte betydning og X er halogen;

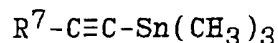
B) omsetning av en forbindelse, eller vesentlig ren  
stereoisomer derav, av formelen:



hvor  $R^1$  og  $R^2$  har de ovenfor angitte betydninger og  $R^3$  er



hydrogen eller en aminoblokkerende gruppe, med en tinnalkynforbindelse av formelen:

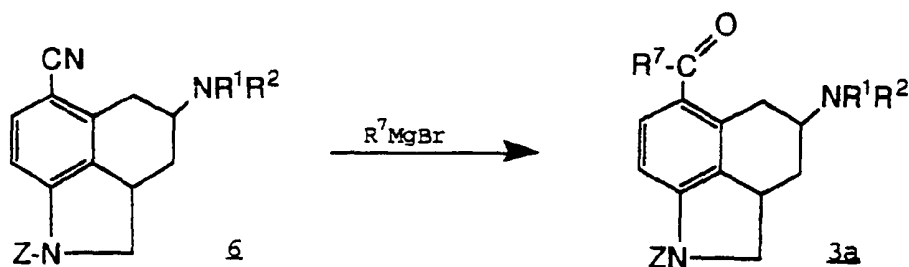


5 hvor  $R^7$  har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av en palladiumkatalysator; og eventuelt

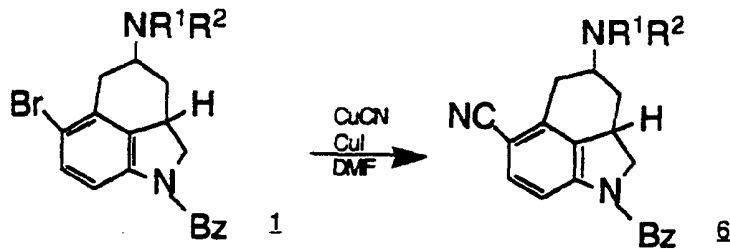
fjerning av beskyttelse fra en forbindelse av formel (I) hvor  $R^3$  er en aminoblokkerende gruppe for oppnåelse av forbindelsen av formel (I) hvor  $R^3$  er hydrogen, og, om ønsket omdannelse av de således erholdte forbindelsene til farmasøytisk akseptable salter derav.

15 Fremgangsmåte A) illustreres i det nedenfor angitte reaksjonsskjema hvor 6-nitrilderivatet 6 blir bragt i kontakt med en organometallisk reagens ie. en Grignard-reagens,  $R^7MgBr$ , for oppnåelse av det 1-blokkert-6-acylderivatet 3a.

Reaksjonsskjema 1



30 Nitrilderivatet som benyttes som utgangsmateriale i fremgangsmåte A) ovenfor kan oppnås som vist i nedenstående reaksjonsskjema.

Reaksjonsskjema 2

1-benzoyl-6-bromderivatet 1 bringes i kontakt med en blanding av kuprocyanid og kuprojodid i dimetylformamid ved ca. 140°C og dermed oppnås nevnte nitrilderivat 6.

15

Visse forbindelser av formel I kan alternativt fremstilles ved bruk av 6-jodderivatet 9 som vist i reaksjonsskjemaet 3 nedenfor som illustrerer fremgangsmåte B), hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> har de ovenfor angitte betydninger, mens Z er en blokkerende

20 gruppe slik som benzoyl som kan fjernes ved hydrogenolyse over en katalysator slik som palladium, og hvorved et 6-alkynderivat fremstilles. Denne fremgangsmåten gir 6-acylforbindelser hvor det er en metylengruppe tilstøtende

25 karbonylgruppen. I denne fremgangsmåten blir 1-aminogruppen beskyttet med en gruppe (representert med Z) slik som en benzoylgruppe. Denne forbindelsen 9 bringes i kontakt med en palladiumkatalysator Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> [hvor Ph er fenyl] og tinnalkynforbindelsen R<sup>7a</sup>-C≡C-Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. R<sup>7a</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, fenyl, fenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl) eller fenyl substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-

30 alkoksy. Denne reaksjonen utføres normalt i et oppløsningsmiddel slik som toluen ved en forhøyet temperatur, f.eks. ved ca. 100°C. Et overskudd av tinnalkynforbindelsen blir typisk benyttet sammen med ca. 0,25 ekvivalenter av palladiumforbindelsen basert på forbindelse 9. 6-alkynforbindelsen 10 blir deretter bragt i kontakt med HgSO<sub>4</sub> i vann eller med vandig syre for oppnåelse av ketonet 11. 1-blokkeringsgruppen

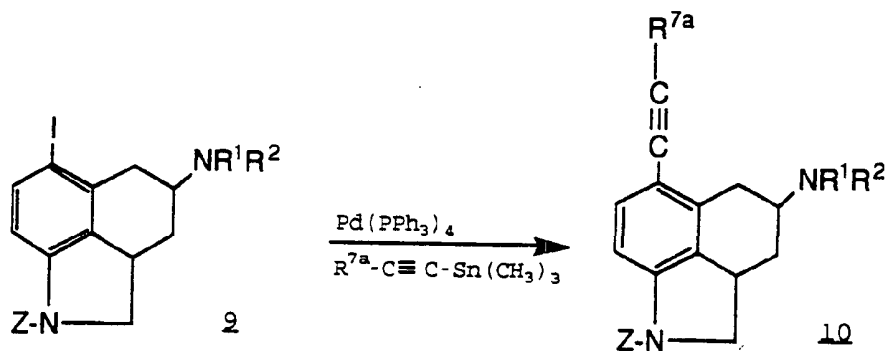
35

kan fjernes ved hydrolyse med base som beskrevet ovenfor for oppnåelse av forbindelse I.

Reaksjonsskjema 3

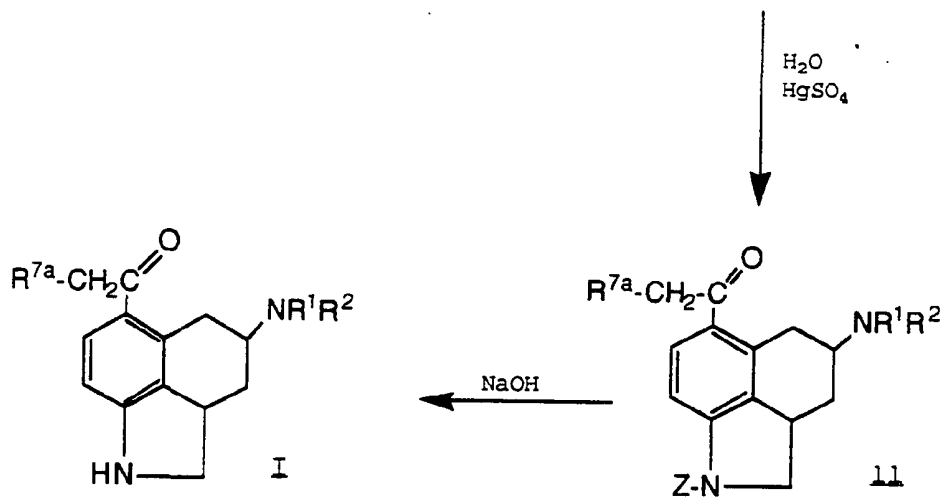
5

10



15

20



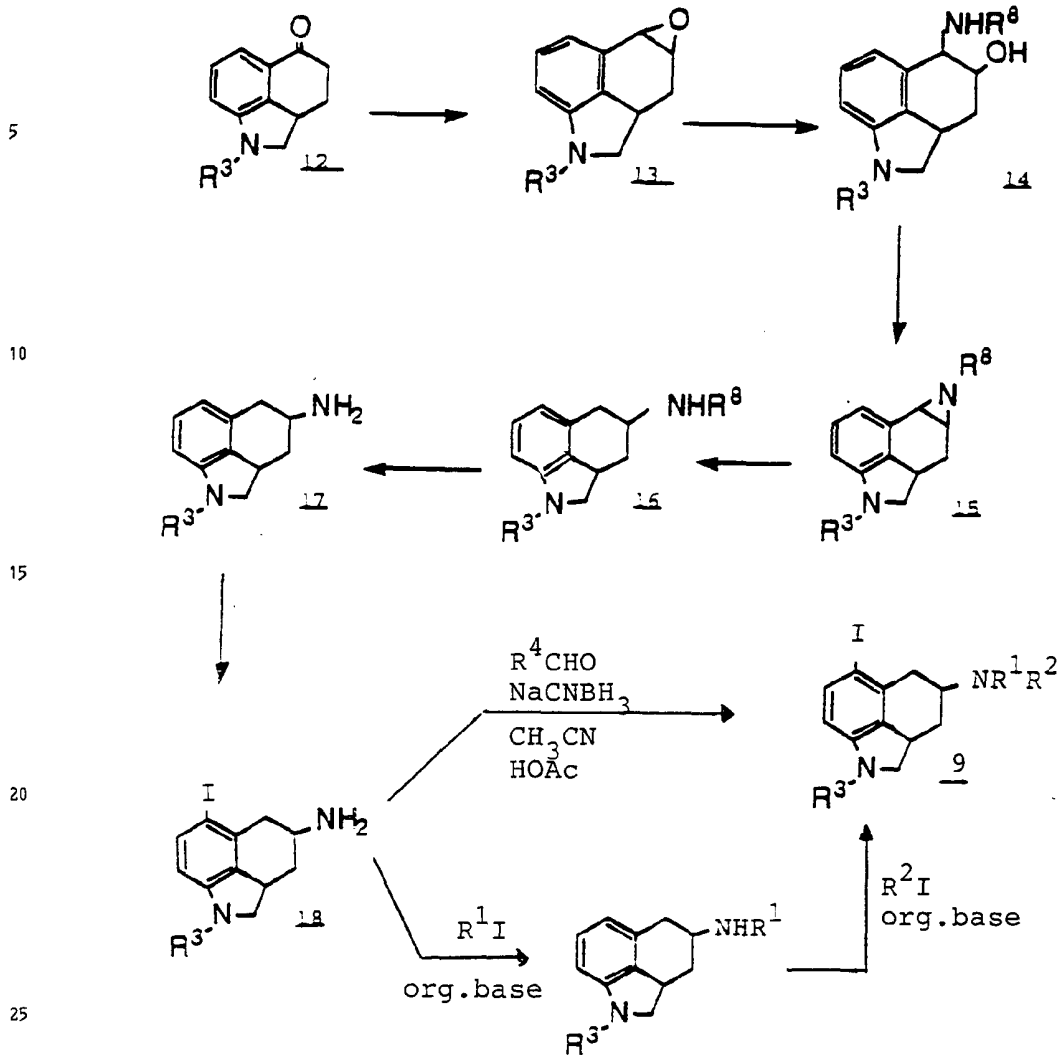
25

6-iod-utgangsmaterialet benyttet i fremgangsmåte B) kan oppnås ved reaksjonstrinnene som illustrert i nedenstående reaksjonsskjema:

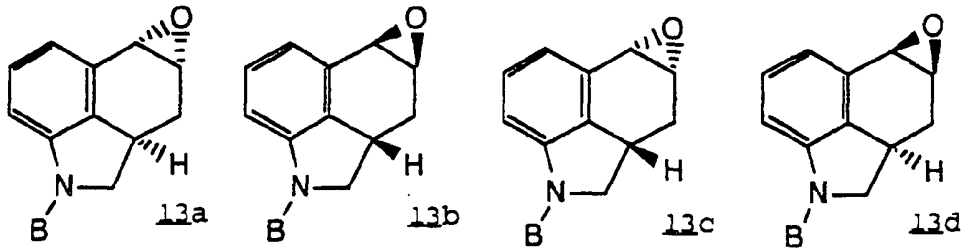
30

35

## Reaksjonsskjema 4

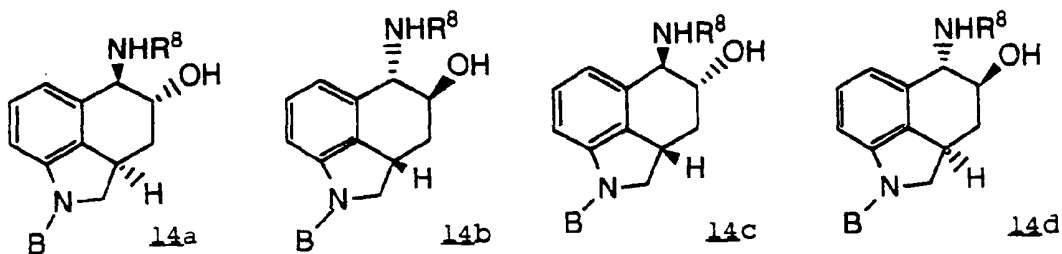


Epoksyder med formel 13 er kjente innen teknikken eller kan fremstilles fra forbindelser slik som keton 12, som er kjent, ved anvendelse av vanlige reagenser og teknikker. F.eks. beskriver Flaugh et al., *J. Med. Chem.*, 31, 1746 (1988); Nichols et al., *Org. Prep. and Proc., Int.*, 9, 277 (1977); og Leanna et al., *Tet. Lett.*, 30, nr. 30, 3935 (1989), fremgangsmåter for fremstilling av forskjellige utførelser av forbindelser med formel 13. Fagfolk på området organisk kjemi vil forstå at det er fire stereoisomerer med formel 13:



Formlene 13a og 13b er i foreliggende sammenheng referert til kollektivt som ekso-isomerene; likeledes representerer formlene 13c og 13d endo-isomerene. Leanna et al., supra, beskriver fremstilling av epoksyder med formel 13 som er vesentlig ekso eller vesentlig endo, etter ønske. Et foretrukket utgangsmateriale er forbindelsen med formel 13 hvor  $R^3$  er benzoyl; det mest foretrukne utgangsmaterialet er blandingen av i det vesentlige ekso-isomerene derav.

Aminoalkoholer med formel 14 dannes ved omsetning av et epoksyd av formel 13 med et amin av formel  $R^8NH_2$ , hvor  $R^8$  kan være hydrogen, en  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eller en  $C_1$ - $C_4$ -alkyl substituert med en til tre grupper valgt fra halogen, nitro eller fenyl. Slike aminer er lett tilgjengelige. Åpning av epoksydringen foregår vesentlig regiospesifikt med amino-gruppen ved 5-stillingen og hydroksylgruppen ved 4-stillingen. Reaksjonen er også stereospesifikk i den forstand at stereoisomerer av formler 14a-d på forutsigbar måte dannes fra henholdsvis stereoisomerer av formler 13a-d.



En stereoselektiv syntese av aminoalkoholen av formel 14 og således alle de etterfølgende mellomprodukter og produkter i reaksjonsskjema 10, kan bevirkes ved bruk av en vesentlig ren

enantiomer av et amin av formel  $R^8NH_2$ , hvor  $R^8$  inneholder minst et chiralt senter. Et særlig foretrukket amin er (+)- eller (-)-1-fenyletylamin. Diastereomerene av den resulterende aminoalkohol kan separeres ved hjelp av en rekke metoder som er kjent innen teknikken, f.eks. ved kromatografi eller krystallisasjon. Egnede oppløsningsmidler for omkrystallisering innbefatter de slik som dietyleter, butanol og blandinger av heksan og etylacetat. En alternativ metode for oppnåelse av en stereospesifikk syntese omfatter omdannelse av alle diastereomerene av formel 14 til tilsvarende diastereomerer av formel 15, fulgt av separering av nevnte diastereomerer av formel 15; denne alternative metode er omtalt i det nedenstående. Dersom en stereoselektiv syntese ikke er ønsket, så er separering av stereoisomerene av aminoalkoholen av formel 13 ikke nødvendig og aminet  $R^8NH_2$  behøver ikke være optisk aktivt.

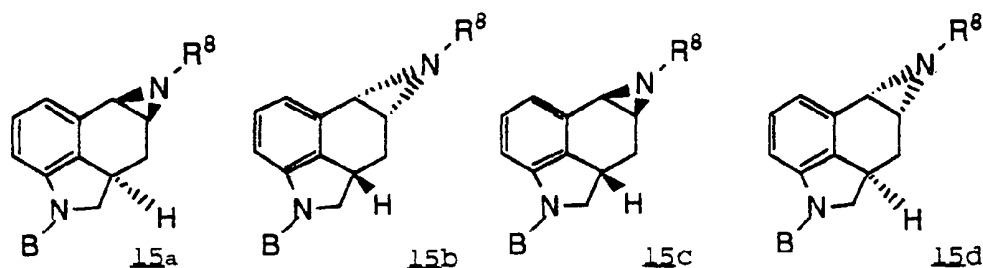
En særlig effektiv stereoselektiv fremgangsmåte for fremstilling av en meget foretrukket forbindelse av formel 14, 1-benzoyl-4-hydroksey-5-(1-fenyletyl)amino-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol, omfatter omsetning av en blanding av i det vesentlige ekso-isomerene av det tilsvarende epoksyd av formel 13, eller en blanding av i det vesentlige endo-isomerene av det tilsvarende epoksyd av formel 13, med en vesentlig ren enantiomer av 1-fenetylamin i oppløsningsmidlet butanol og etterfølgende selektiv krystallisasjon av en av de to isomerene av aminoalkoholen. Reaksjonstemperaturen er fortrinnsvis fra 50 til 150°C, mer foretrukket i området fra 80 til 100°C.

Etter at reaksjonen er fullført, som bestemt f.eks. ved tynnsjiktskromatografi eller væskrokromatografi, blir den ønskede aminoalkoholen krystallisert ved fra -20 til 40°C; den foretrukne temperaturen for krystallisasjonen er fra 0 til 15°C. Denne fremgangsmåten har derfor den verdifulle egenskap at reaksjonen og separeringen av stereoisomerer foregår på effektiv måte i et enkelt trinn. Ved riktig valg

av epoksydisomerene, ekso eller endo, og enantiomeren av 1-fenyletylamin, R eller S, så kan man bestemme hvilken av stereoisomerene av forbindelsen av formel 14 som utfelles fra reaksjonsblandingen. En foretrukken stereoisomer av 1-benzoyl-4-hydroksey-5-(1-fenyletyl)amino-1,2,2a,3,4,5-  
 5 heksahydrobenz[cd]indol, (2a-S,4-R,5-R)-isomeren, kan f.eks. fremstilles selektivt ved omsetning av ekso-epoksydene med S-1-fenyletylamin.

10 En rekke fremgangsmåter for dannelselse av aziridiner slik som de av formel 15 fra aminoalkoholer slik som de av formel 14 er kjent innen teknikken. To eksempler er bruken av dietylazodikarboksyolat og trifenylfosfin (O. Mitsunobu, Synthesis, januar 1981, side 1), og bruken av brom og trifenylfosfin  
 15 (J.P. Freemer og P.J. Mondron, Synthesis, desember 1974, side 894).

Et spesielt effektivt alternativ til de ovenfor angitte fremgangsmåter innebærer behandling av en forbindelse av  
 20 formel 14 med et tertiært amin i et inert oppløsningsmiddel fulgt av tilsetning av metansulfonylchlorid. Stereoisomerene 15a-d av aziridinforbindelsen 15 skriver seg henholdsvis fra stereoisomerene av formel 14a-d med bibehold av konfigurasjon ved ethvert chiralt senter i substituentene  $R^3$  eller  $R^8$  samt  
 25 ved stilling 2a:



35 Egnede tertiære aminer innbefatter de av formel  $(R^9)_3N$ , hvor  $R^9$ -gruppene uavhengig er  $C_1$ - $C_4$ -alkyl. Egnede oppløsningsmidler er klorerte hydrokarboner slik som metylenklorid,

kloroform, karbontetraklorid og diklorethan; aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen og xylenene; og etere slik som tetrahydrofuran, dietyleter og metyl-t-butyleter. Reaksjonen kan utføres ved en temperatur fra  $-35$  til  $45^{\circ}\text{C}$ . I den foretrukne utførelsen blir aminoalkoholen behandlet med trietylamin i metylenklorid ved fra  $-20$  til  $0^{\circ}\text{C}$ , deretter oppvarmes reaksjonsblandingen til fra  $15$  til  $35^{\circ}\text{C}$  for fullføring av reaksjonen. Om ønsket, kan produktet, en aziridinforbindelse av formel 15, krystalliseres fra et passende oppløsningsmiddel slik som acetonitril eller isopropanol etter en vandig opparbeidelse. I det tilfellet  $\text{R}^8$  inneholder minst et chiralt senter i i det vesentlige en enkelt stereokonfigurasjon, så kan de individuelle stereoisomerene av aziridinforbindelsen av formel 15 separeres ved hjelp av metoder slik som kromatografi og krystallisasjon, hvilket derved gir en stereospesifikk syntese for aziridinforbindelsen av formel 15 og etterfølgende produkter.

Aziridinringen kan åpnes for dannelsen av et intermediært sekundært amin av formel 16. En rekke metoder for åpning av aziridiner er vanlig kjent. Det er imidlertid absolutt nødvendig at fremgangsmåten som benyttes for åpning av aziridinforbindelsen for dannelsen av et sekundært amin av formel 16 er vesentlig regiospesifikk, dvs. aziridinforbindelsen må åpnes for dannelsen av i det vesentlige 4-aminoforbindelsen istedenfor 5-aminoforbindelsen. En slik fremgangsmåte er katalytisk hydrogenolyse som beskrevet av Y. Sugi og S. Mitsui, Bull. Chem. Soc. Jap., 43, s. 1489-1496 (1970). Katalysatorer som er egnet er de vanlige hydrogenerings- og hydrogenolysekatalysatorene, slik som edelmetallkatalysatorene; den foretrukne katalysator er palladium. Egnede oppløsningsmidler innbefatter hydrokarboner slik som heksaner og heptaner; aromatiske hydrokarboner slik som benzen, toluen, xylen, etylbenzen og t-butylbenzen; alkoholer slik som metanol, etanol, og isopropanol; og blandinger av oppløsningsmidler slik som eddiksyre blandet med nevnte alkoholer. Foretrukne oppløsningsmidler for



fremstilling av forbindelsen av formel 16, hvor  $R^3$  er benzoyl, og  $R^8$  er 1-fenyletyl, innbefatter iseddik eller en blanding av metanol og fosforsyre. Kilden for hydrogen kan være en atmosfære av elementært hydrogen tilført ved et trykk på ca. 1 atmosfære eller høyere, eller kilden for hydrogen kan være forbindelser som er egnet for å tjene som hydrogen-donorer i en katalytisk hydrogenolyse-overføringsreaksjon, slik som maursyre, cykloheksan eller hydrazin. Den foretrukne hydrogenkilden er en atmosfære av hydrogengass tilført ved fra 1 til 10 atmosfærers trykk. Reaksjonstemperaturen kan være fra  $-20$  til  $80^{\circ}\text{C}$ ; den foretrukne temperaturen for hydrogenolysen av aziridinforbindelsen hvor  $R^3$  er benzoyl og  $R^8$  er 1-fenyletyl er fra  $-20$  til  $0^{\circ}\text{C}$ .

Omdannelsen av forbindelser av formel 15 til forbindelser av formel 16 forløper uten å forstyrre den stereokjemiske konfigurasjonen til de chirale sentrene ved 2a- eller 4-stillingene i formel 16 eller til de chirale sentrene som kan være til stede i hvilken som helst av substituentene.

Forbindelsen med formel 16 kan om ønsket isoleres ved hjelp av de vanlige metodene slik som krystallisasjon. Det sekundære aminet ved stilling 4 i formel 16 kan omdannes til et primært amin av formel 17 ved hjelp av en rekke forskjellige metoder som er kjent innen den organiske kjemien, eller det sekundære aminet kan alternativt i seg selv isoleres. En foretrukket metode er imidlertid å omdanne det sekundære aminet av formel 16 til det primære aminet av formel 17 uten å isolere det sekundære aminet, men snarere ved på enkel måte å fortsette uten avbrytelse av hydrogenolysereaksjonen som ga forbindelsen av formel 16. Det foretrukne oppløsningsmidlet og katalysatoren er derfor de samme som de for fremstillingen av det sekundære aminet av formel 16. Det kan være ønskelig å utføre hydrogenolysen av det sekundære aminet av formel 16 ved en annen temperatur eller et annet trykk eller annen temperatur og trykk enn hydrogenolysen av aziridinforbindelsen av formel 15. For

hydrogenolysen av den foretrukne forbindelse av formel 16 hvor  $R^3$  er benzoyl og  $R^8$  er 1-fenyletyl, så er den foretrukne temperatur og trykk fra 50 til 60°C og fra 1 til 20 atmosfærer. Under disse betingelsene forløper hydrogenolysen av forbindelser av formel 16 til forbindelser av formel 17 uten forstyrrelse av den stereokjemiske konfigurasjon til det chirale senteret ved 4-stillingen.

Isoleringen av forbindelsen av formel 17 kan oppnås ved de vanlige metodene slik som krystallisasjon. Forbindelsen av formel 17 kan om ønsket ytterligere renses, f.eks. ved omkrystallisasjon.

Forbindelsen av formel 17 kan halogeneres for oppnåelse f.eks. av 6-brom- eller 6-jod-derivatet 18. Jodering av forbindelse 17 kan oppnås ved bruk av jod eller ortoperjodsyre i nærvær av en syre slik som svovelsyre eller trifluoreddiksyre, i et oppløsningsmiddel slik som eddiksyre. En annen joderingsmetode innbefatter bruken av N-jodsuccinimid i nærvær av trifluoreddiksyre. Forbindelser av formel 18 er primære aminer (dvs  $R^1$  og  $R^2$  er hydrogen). 6-iodutgangsmaterialet benyttet i den ovenfor angitte fremgangsmåte B, er, på den annen side, et disubstituert amin. Et slikt disubstituert aminsubstrat oppnås lett ved bruk av konvensjonelle aminalkyleringsteknikker. Reduktiv alkylering av 18 med et aldehyd av formelen  $R^4CHO$ , hvor  $R^4$  34  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller cyklopropylmetyl, og natriumcyanoborhydrid i acetonitril, hvortil en ekvivalent iseddik tilsettes, gir f.eks. et symmetrisk disubstituert amin. Usymmetriske disubstituerte aminsubstrater kan oppnås via suksessiv alkylering ved bruk av alkyleringsmidler av formel  $R^1I$  og deretter  $R^2I$ , hvor  $R^1$  og  $R^2$  er som definert ovenfor, i nærvær av en organisk base.

Forbindelser av formel I kan fremstilles fra den passende forbindelse av formel 9, enten den forekommer som en blanding av stereoisomerer eller som en vesentlig ren diastereomer ved

bruk av vanlige reagenser og fremgangsmåter som er kjent innen teknikken. R<sup>3</sup> er fortrinnsvis en aminoblokkerende gruppe slik som benzoyl. Aminoblokkerende grupper kan om ønsket, adderes til 4-aminosubstituenten ved bruk av slike metoder som de som er beskrevet av Greene, supra og Barton, supra. Alkylgrupper kan om ønsket adderes til 4-aminosubstituenten ved bruk av vanlige metoder som omsetning av 4-aminet med det passende halogenid som omtalt av Morrison og Boyd, kapitel 22, Organic Chemistry, 3. utgave, Allyn and Bacon, Boston, 1973. Benzoylgruppen kan om ønsket fjernes fra 1-stillingen ved bruk av kjente metoder og eventuelt erstattes med andre aminobeskyttende grupper. De aminobeskyttende gruppene og alkylgruppene kan adderes enten før eller etter bromeringen, etter ønske.

4-amino-6-bromheksahydrobenz[cd]indol-utgangsmaterialene som benyttes for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan lett fremstilles ved andre fremgangsmåter slik som beskrevet i US patent 4 576 959 og EP patentsøknad 153 083 til Flaugh.

Følgende eksempler illustrerer ytterligere fremstillingen av forbindelsene i foreliggende oppfinnelse.

Betegnelsene og forkortelsene som er benyttet i eksemplene har deres normale betydning med mindre annet er angitt, f.eks. refererer "°C" til grader celsius; "N" refererer til normal eller normalitet; "mmol" refererer til millimol; "g" refererer til gram; "ml" betyr milliliter; "M" refererer til molar; "min" refererer til minutter; "EtOAc" refererer til etylacetat; "RT" refererer til romtemperatur; "Et<sub>2</sub>O" refererer til etyleter; "THF" refererer til tetrahydrofuran; "MsCl" refererer til mesylklorid; "NMR" refererer til kjernemagnetisk resonans; "IR" refererer til infrarød spektroskopi; "U.V." refererer til ultrafiolett spektroskopi; og "m.s." refererer til massespektrometri.

**Eksempel 1****Fremstilling av en blanding av (2aS,4R)-, (2aR,4S)-1-benzoyl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]-indol**

5 Til en oppløsning av dimetylformamid (100 ml) inneholdende en blanding av (2aS,4R)- og (2aR,4S)-1-benzoyl-6-brom-4-(di-n-propylamino)heksahydrobenz[cd]indol under en N<sub>2</sub>-atmosfære ble det tilsatt 3,4 g (37,5 mmol) CuCN og 7,1 g (37,5 mmol) CuI. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 140°C i 6 timer.

10 Reaksjonsblandingen ble helt på is, fortynnet med vann, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ble tilsatt og blandingen omrørt i 30 minutter. Blandingen ble filtrert gjennom en diatomējordpute (varebetegnelse "Celite") og filtratet ble ekstrahert to ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den organiske oppløsningen ble tørket over MgSO<sub>4</sub>

15 og deretter fordampet for oppnåelse av 3 g fast stoff. Kromatografi av dette råproduktet over silisiumdioksydgel med 1:19 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> som elueringsmiddel ga 3 g (62%) produkt.

**Eksempel 2****Fremstilling av en blanding av (2aS,4R)-, (2aR,4S)-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol**

20 Til en omrørt oppløsning av 4,8 g (0,0124 mol) av benzoyl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]-indol fremstilt som i eksempel 1 i 200 ml THF avkjølt til

25 -78°C under N<sub>2</sub>-atmosfære, ble det tilsatt 16 ml (0,025 mol) 1,6M oppløsning av n-butyllitium i heksan. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 30 minutter og fikk deretter oppvarmes til -20°C. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt 100 ml i 1N HCl. Blandingen ble ekstrahert en gang med etyleter.

30 Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk ved tilsetning av kald 5N NaOH. Den basiske blandingen ble ekstrahert to ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den kombinerte organiske oppløsningen ble vasket med mettett vandig NaCl-oppløsning. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-oppløsningen ble tørket over MgSO<sub>4</sub> og inndampet til

35 oppnåelse av 4 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med etylacetat som elueringsmiddel ga 3 g (35%) produkt som en olje, som størknet ved henstand.

**Eksempel 3****Fremstilling av en blanding av (2aS,4R)-, (2aR,4S)-6-acetyl-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol**

En oppløsning av 0,5 g (1,8 mmol) 6-cyano-4-(di-n-propyl-  
 5 amino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol fremstilt som i  
 eksempel 2 i 75 ml benzen, ble behandlet med 5 ml 2,0M  
 metylmagnesiumbromid i dietyleter. Reaksjonsblandingen ble  
 tilbakeløpskokt i 2 dager. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og  
 overskudd Grignard-reagens ble dekomponert ved tilsetning av  
 10 mettet vandig NH<sub>4</sub>-oppløsning. Benzenlaget ble separert og  
 vasket en gang med mettet vandig NaCl-oppløsning. Den  
 organiske oppløsningen ble inndampet til en olje. Oljen ble  
 oppløst i 25 ml 5N HCl og oppløsningen ble omrørt ved  
 romtemperatur i 30 minutter. Den sure oppløsningen ble gjort  
 15 alkalisk ved tilsetning av overskudd konsentrert vandig  
 NH<sub>4</sub>OH-oppløsning. Den basiske blandingen ble ekstrahert to  
 ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den kombinerte organiske oppløsning ble  
 vasket en gang med mettet vandig NaCl-oppløsning og tørket  
 over MgSO<sub>4</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-oppløsningen ble inndampet til oppnåelse  
 20 av 0,5 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over  
 silisiumdioksydgel med etylacetat som elueringsmiddel ga 0,4  
 g (75%) produkt som en olje, som ved henstand størknet, smp.  
 76-77°C.

25 Analyse for (C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O):

Teoretisk:	C 75,96;	H 9,39;	N 9,32
Funnet:	C 75,66;	H 9,33;	N 9,38

NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, 6H, CCH<sub>3</sub>),

30 1,45 (mult, 5H, 3α-H & CH<sub>2</sub>Me), 2,16 (br d, 1H,  
 3β-H),

2,49 (mult, 4H, CH<sub>2</sub>Et), 2,50 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>),

2,87 (dd, 1H, 5α-H), 3,15 (mult, 1H, 2α-H),

3,19 (mult, 2H, 2α-H & 2β-H), 3,42 (dd, 1H, 5β-

35 H),

3,73 (mult, 1H, 4-H), 4,04 (br s, 1H, 1-H),

6,43 (d, 1H, 8-H), 7,63 (d, 1H, 7-H).

M.S.: m/e 0 300 (fd).

**Eksempel 4**

Fremstilling av (2aR,4R)-6-acetyl-4-(di-n-propylamino)-  
5 1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

A. En blanding av 1-benzoyl-4,5-(endo)epoksy-1,2,2a,3,4,5-  
heksahydrobenz[cd]indol (21 g, 0,076 mol) og (+)-R-1-  
fenetylamin (18 g, 0,15 mol) i 400 ml n-butanol ble  
tilbakeløpskøkt under N<sub>2</sub> i 16 timer. Reaksjonsblandingen  
10 ble konsentrert i vakuum for oppnåelse av 30 g av en olje  
som en lik blanding av to diastereomere aminoalkoholer.

Blandingen av aminoalkoholer ble oppløst i 300 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
og Et<sub>3</sub>N (30 g, 0,225 mol) ble tilsatt på en gang under  
15 N<sub>2</sub>. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til -10°C og deretter  
ble MsCl (12,9 g, 0,011) langsomt tilsatt dråpevis.  
Tilsetningshastigheten var slik at det ble opprettholdt en  
reaksjonstemperatur mellom -10 og 5°C. Ved fullføring av  
tilsetningen av MsCl ble reaksjonsblandingen omrørt i  
20 ytterligere 30 min ved -5°C og deretter i 30 min ved  
omgivelsestemperatur. Til reaksjonsblandingen ble det  
tilsatt 200 ml vann og blandingen ble omrørt. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-  
oppløsningen ble separert og vasket suksessivt med mettet  
NaHCO<sub>3</sub>-sol og saltoppløsningssol. Den organiske solen ble  
25 tørket (MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert til tørrhet for oppnåelse av  
en blanding av to diastereomere aziridiner. Blandingen  
ble separert ved preparativ HPLC (silisiumdioksydgel;  
heksaner/EtOAc-gradient). Den første diastereomeren av  
aziridinene som skulle elueres ble betegnet isomer 1; 6,6  
30 g, smp. 162-163°C fra i-PrOH. Den andre diastereomeren som  
skulle elueres ble betegnet isomer 2; 7,4 g, smp. 144-  
145°C fra isopropylalkohol.

B. (2aR,4R)-4-amino-1-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz-  
35 [cd]indol

En oppløsning av aziridinisomer 1 (9,4 g, 0,025 mol) i 90  
ml iseddik ble hydrogenert ved 413,7 kPa og ved 60°C over

5% Pd/C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet ble inndampet til en restolje. Resten ble oppløst i 1N HCl og den sure blandingen ble ekstrahert en gang med EtOAc. Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk ved tilsetning av konsentrert NH<sub>4</sub>OH. Den basiske blandingen ble ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-oppløsningen ble vasket med saltoppløsning og tørket (MgSO<sub>4</sub>). Den organiske oppløsningen ble inndampet til tørrhet for oppnåelse av 2aR,4R-4-amino-1-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]-indol; 5,2 g som olje.

C. (2aR,4R)-4-amino-1-benzoyl-6-brom-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

En oppløsning av (2aR,4R)-4-amino-1-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (5,2 g, 0,019 mol) og natriumacetat (6,2 g, 0,076) i 40 ml iseddik (HOAc) og 10 ml MeOH ble avkjølt til 10°C. Til reaksjonsblandingen ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av brom (3 g, 0,019 mol) i 10 ml iseddik. Reaksjonstemperaturen ble holdt ved 10°C under tilsetningen av nevnte brom. Reaksjonsblandingen ble deretter ved omgivelsestemperatur i en time. Oppløsningsmidlene ble inndampet og resten ble oppløst i vann. Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk med kald 50% vandig NaOH. Den basiske blandingen ble ekstrahert to ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den organiske oppløsningen ble vasket med saltoppløsning, tørket (MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert i vakuum for oppnåelse av 6,8 g (2aR,4R)-6-brom-forbindelse som en olje.

D. (2aR,4R)-1-benzoyl-6-brom-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

En reaksjonsblanding av (2aR,4R)-4-amino-1-benzoyl-6-brom-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (6,8 g, 0,019 mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,28 g, 0,06 mol) og n-propyljodid (10,2 g, 0,06 mol) i 200 ml CH<sub>3</sub>CN ble omrørt ved tilbaketemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og oppløsningsmiddel inndampet. Resten ble oppløst i EtOAc og oppløs-

ningen ble ekstrahert med fortynnet HCl. Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk med konsentrert NH<sub>4</sub>OH. Den basiske blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske oppløsningen ble vasket med saltoppløsning og tørket (MgSO<sub>4</sub>). Nevnte EtOAc ble inndampet for oppnåelse av en restolje. Kromatografi (silisiumdioksydgel-EtOAc) ga produkt, 2,4 g.

E. (2aR,4R)-1-benzoyl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

Til en oppløsning av (2aR,4R)-1-benzoyl-6-brom-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (2,4 g, 5 mmol) i 100 ml dimetylformamid (DMF) ble det tilsatt CuCN (1,34 g, 15 mmol) og CuI (2,85 g, 15 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved tilbakeløp under en N<sub>2</sub>-atmosfære i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble helt i 500 ml vann. Bunnfallet ble oppsamlet og vasket flere ganger med vann. Bunnfallet ble suspendert i fortynnet NH<sub>4</sub>OH og oppslemmet med EtOAc. Hele blandingen ble filtrert gjennom en celittpute. EtOAc-solen ble separert og vasket med saltoppløsningssol. Nevnte EtOAc-sol ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert til tørrhet for oppnåelse av 1,7 g nitril som en olje.

F. (2aR,4R)-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

Til en omrørt oppløsning av 1,7 g (4,4 mmol) (2aR,4R)-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol i 25 ml THF avkjølt til -78 °C under en N<sub>2</sub>-atmosfære ble det tilsatt 5,5 ml (8,8 mmol) av 1,6M-oppløsning av n-BuLi i heksan. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 30 min og fikk deretter oppvarmes til -20°C. Til reaksjonsblandingen ble det tilsatt 20 ml 1N HCl. Blandingene ble ekstrahert en gang med Et<sub>2</sub>O. Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk ved tilsetning av kald 5N NaOH. Den basiske blandingen ble ekstrahert to ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Den kombinerte organiske oppløsning ble vasket med



mettet NaCl-oppløsning. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-oppløsningen ble tørket over MgSO<sub>4</sub> og inndampet til oppnåelse av 1,3 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med EtOAc som elueringsmiddel ga 1 g (80%) produkt som en

5  
G. (2aR,4R)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

Til en sol av (2aR,4R)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (1 g, 3,5 mmol) og Et<sub>3</sub>N (354 mg, 3,5 mmol) i 50 ml metylenklorid, ble det tilsatt en sol av trifenylmetylklorid (tritylklorid) (0,98 g, 3,5 mmol) i 10 ml metylenklorid dråpevis ved RT. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved RT. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med vann og kald 1N HCl. Den organiske solen ble vasket med mettett NaHCO<sub>3</sub>-sol og med mettett saltoppløsningssol. Den organiske solen ble tørket (MgSO<sub>4</sub>) og konsentrert til tørrhet i vakuum til oppnåelse av en rest. Resten ble oppslemmet med varme heksaner, avkjølt og filtrert for å fjerne uoppløselige stoffer. Filtratet ble konsentrert til en olje. Oljen ble kromatografert (silisiumdioksydgel, 20% EtOAc i heksaner) for oppnåelse av 1,5 g (2aR,4R)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol.

25  
H. (2aR,4R)-6-acetyl-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

En oppløsning av 1,6 g (3 mmol) (2aR,4R)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol i 100 ml THF ble behandlet med 20 ml av 2,0M metylmagnesiumbromid i dietyleter. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskøkt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og overskudd Grignard-reagens ble dekomponert med tilsetning av mettett NH<sub>4</sub>Cl-oppløsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske oppløsningen ble inndampet til en olje. Oljen ble oppløst i 25 ml 5N HCl og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Den

sure oppløsningen ble gjort alkalisk ved tilsetning av  
overskudd konsentrert  $\text{NH}_4\text{OH}$ -oppløsning. Den basiske  
blandingen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. Den  
kombinerte organiske oppløsningen ble vasket en gang med  
5 mettet NaCl-oppløsning og tørket over  $\text{MgSO}_4$ . EtOAc-  
oppløsningen ble inndampet til oppnåelse av 0,9 g av en  
olje.

Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med  
10 EtOAc som elueringsmiddel ga 600 mg produkt. Omkrystalli-  
sering fra heksaner ga 228 mg (-)-keton.  
Smp..  $85-86^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}} = -4,94^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

#### Eksempel 5

15 Fremstilling av (2aS,4S)-6-acetyl-4-(di-n-propylamino)-  
1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

A. Aziridinisomer 2 fra eksempel 4A (8,5 g, 0,022 mol) ble  
hydrogenert for oppnåelse av (2aS,4S)-4-amino-1-benzoyl-  
1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (4,5 g) som en olje.

20 B. (2aS,4S)-4-amino-1-benzoyl-6-brom-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-  
benz[cd]indol

Ved anvendelse av fremgangsmåten i eksempel 4C ble  
(2aS,4S)-4-amino-1-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz-  
25 [cd]indol (4,5 g, 0,016 mol) halogenert til oppnåelse av  
5,4 g (2aS,4S)-6-bromforbindelse som en olje.

C. (2aS,4S)-1-benzoyl-6-brom-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,-  
4,5-heksahydrobenz[cd]indol

30 Ved bruk av fremgangsmåten i eksempel 4D ga omsetning av  
(2aS,4S)-4-amino-1-benzoyl-6-brom-1,2,2a,3,4,5-heksahydro-  
benz[cd]indol (5,4 g, 0,015 mol) med n-propyljodid (10,2  
g, 0,06 mol) i nærvær av  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,28 g, 0,06 mol) i 200 ml  
 $\text{CH}_3\text{CN}$ , etter kromatografi, 3,1 g produkt.

D. (2aS,4S)-benzoyl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,-  
4,5-heksahydrobenz[cd]indol

Ved bruk av fremgangsmåten i eksempel 4E ga (2aR,4R)-1-benzoyl-6-brom-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (3,1 g, 7 mmol) med CuCN (1 g, 21 mmol) og CuI (4 g, 21 mmol) i 100 ml DMF, 2,5 g nitril som en olje.

E. (2aS,4S)-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-  
heksahydrobenz[cd]indol

Fremgangsmåten i eksempel 4F ble fulgt ved bruk av 2,5 g (6,5 mmol) av (2aS,4S)-1-benzoyl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol og 8,1 ml (13 mmol) n-butyllitium for oppnåelse av 1,6 g av en olje. Kromatografi av oljen over silisiumdioksydgel med EtOAc som elueringsmiddel ga 1 g (54%) produkt som en olje.

F. (2aS,4S)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,-  
4,5-heksahydrobenz[cd]indol

Fremgangsmåten i eksempel 4G ble fulgt ved bruk av produktet fra eksempel 4E (1 g, 3,5 mmol) for oppnåelse av 1,6 g produkt.

G. Dannelse av (2aS,4S)-6-acetyl-4-(di-n-propylamino)-  
1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

Fremgangsmåten i eksempel 4H ble fulgt ved bruk av produkt fra eksempel 4F (2,6 g, 2,9 mmol) for oppnåelse av 1,0 g av en olje. Kromatografi av oljen over silisiumdioksydgel med EtOAc som elueringsmiddel ga 700 mg produkt. Omkrystallisering fra heksaner ga 240 mg av (+)-ketonet.

Smp. 85-86°C,

$[\alpha]_D = +5,15^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH)

**Eksempel 6**Fremstilling av (+)-(2aS,4R)-6-acetyl-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

Den ovenfor beskrevne fremgangsmåte ble benyttet for å fremstille (2aS,4R)-1-benzoyl-6-brom-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol. Fremgangsmåtene i eksempel 4 ble benyttet for dannelsen av (+)(2aS,4R)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol og en oppløsning av denne (2,4 g, 4,6 mmol) i 100 ml THF ble behandlet med 25 ml 2,0M metylmagnesiumbromid i dietyleter. Reaksjonsblandingen ble tilbakeskuttet i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og overskudd Grignard-reagens ble dekomponert ved tilsetning av mettet NH<sub>4</sub>Cl-oppløsning. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med etylacetat. Den organiske oppløsningen ble inndampet til en olje. Oljen ble oppløst i 25 ml 5N HCl og oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 30 min. Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk ved tilsetning av overskudd konsentrert NH<sub>4</sub>OH-oppløsning. Den basiske blandingen ble ekstrahert to ganger med etylacetat. Den kombinerte organiske oppløsningen ble vasket en gang med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO<sub>4</sub>. Etylacetatoppløsningen ble inndampet til oppnåelse av 1,4 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med etylacetat som elueringsmiddel ga 1,2 g (87%) produkt. Omkrystallisering fra heksan ga 840 mg av produktet (+)-keton.

Smp. = 121-122°C

[α]<sub>D</sub> = 66,60° (CH<sub>3</sub>OH).

**Eksempel 7**Fremstilling av (-)(2aR,4S)-6-acetyl-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

Den ovenfor beskrevne fremgangsmåte ble benyttet for å fremstille (2aR,4S)-1-benzoyl-6-brom-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol. Fremgangsmåtene i eksempel 4 ble benyttet for å fremstille (2aR,4S)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]-

indol og en oppløsning av denne (3,4 g, 6,5 mmol) i 100 ml THF ble behandlet med 40 ml av 2,0M metylmagnesiumbromid i dietyleter. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og overskudd Grignard-reagens ble dekomponert ved tilsetning av mettet  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -oppløsning. Den basiske blandingen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. Den kombinerte organiske oppløsningen ble vasket en gang med mettet NaCl-oppløsning og tørket over  $\text{MgSO}_4$ . EtOAc-oppløsningen ble inndampet til oppnåelse av 1,9 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med EtOAc som elueringsmiddel ga 1,8 g produkt som ble omkrystallisert fra heksan til oppnåelse av 1,4 g produkt. Smp. 120-121°C.

$[\alpha]_D = -64,48^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

#### Eksempel 8

Fremstilling av (+)-(2aS,4R)-6-(2-metylpropanoyl)-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

(2aS,4R)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol ble fremstilt som i eksempel 6. En oppløsning av denne heksahydrobenz[cd]indolen (9,5 g, 0,018 mol) i 200 ml THF ble behandlet med 30 ml av 2,0M isopropylmagnesiumklorid i dietyleter. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og dekomponert ved tilsetning av 50 ml 5N HCl og deretter oppvarmet i 30 minutter på et dampbad. Den sure blandingen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. Den kombinerte organiske oppløsningen ble vasket en gang med mettet NaCl-oppløsning og tørket over  $\text{MgSO}_4$ . EtOAc-oppløsningen ble inndampet til oppnåelse av 1,9 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med EtOAc som elueringsmiddel ga 0,9 g produkt. Omkrystallisering fra heksaner ga 360 mg produkt.

Smp. 87-8°C

$[\alpha]_D = +52,72^\circ$  ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**Eksempel 9**Fremstilling av (-)-6-(2-metylpropanoyl)-4-(di-n-propyl-amino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

Fremgangsmåten i eksempel 8 ble fulgt med (-)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (7 g, 13 mmol), isopropylmagnesiumklorid (50 ml, 2 molar i etyleter), THF (150 ml) til oppnåelse av 3,8 g råprodukt. Kromatografi med silisiumdioksydgel ved bruk av EtOAc som elueringsmiddel ga 0,8 g materiale som ble omkrystallisert fra heksaner til oppnåelse av 400 mg produkt. Smp. = 88-89°C

$[\alpha]_D = -51,0^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH).

**Eksempel 10**Fremstilling av (-)-(2aR,4S)-6-(propanoyl)-4-(di-n-propyl-amino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

En oppløsning av (-)-(2aR,4S)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (1,5 g, 2,7 mmol) i 200 ml THF ble behandlet med 25 ml av 2,0M etylmagnesiumbromid i dietyleter. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og dekomponert ved tilsetning av 50 ml 5N HCl og deretter oppvarmet i 30 minutter på et dampbad. Den sure blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk ved tilsetning av overskudd konsentrert NH<sub>4</sub>OH-oppløsning. Den basiske blandingen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. Den kombinerte organiske oppløsningen ble vasket en gang med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO<sub>4</sub>. EtOAc-oppløsningen ble inndampet til oppnåelse av 0,6 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med EtOAc som elueringsmiddel ga 0,4 g produkt. Omkrystallisering fra heksaner ga 300 mg (-)-keton.

Smp. 90-91°C

$[\alpha]_D = -63,68^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH).

**Eksempel 11****Fremstilling av (+)-(2aS,4R)-6-(pentanoyl)-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol**

En oppløsning av (+)-(2aS,4R)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (1,0 g, 2 mmol) i 40 ml THF ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av n-butylmagnesiumjodid (25 mmol) i 25 ml dietyleter. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskøkt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og dekomponert ved tilsetning av 50 ml 5N HCl og deretter oppvarmet i 30 minutter på et dampbad. Den sure blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk ved tilsetning av overskudd konsentrert NH<sub>4</sub>OH-oppløsning. Den basiske blandingen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. Den kombinerte organiske oppløsning ble vasket en gang med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO<sub>4</sub>. EtOAc-oppløsningen ble inndampet til oppnåelse av 0,4 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med EtOAc som elueringsmiddel ga 70 mg produkt. Omkrystallisering fra heksan ga 25 mg keton.

Smp. 104-105°C.

$[\alpha]_D = +35,7^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH).

**Eksempel 12****Fremstilling av (+)-(2aS,4R)-6-(benzoyl)-4-(di-n-propylamin)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol**

En oppløsning av (+)-(2aS,4R)-1-trityl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (1,5 g, 2,7 mmol) i 30 ml THF ble behandlet med 10 ml 3,0M fenylmagnesiumbromid i dietyleter. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskøkt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og dekomponert ved tilsetning av 50 ml 5N HCl og deretter oppvarmet i 30 minutter på et dampbad. Den sure blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk ved tilsetning av overskudd konsentrert NaNH<sub>4</sub>OH-oppløsning. Den basiske blandingen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. Den kombinerte organiske oppløsning ble vasket en gang med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO<sub>4</sub>. EtOAc-

oppløsningen ble inndampet til oppnåelse av 0,6 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med EtOAc som elueringsmiddel ga 0,3 g produkt. Omkrystallisering fra heksaner ga 360 mg (+)-keton.

Smp. 161-162°C

$[\alpha]_D = +93,66^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH).

### Eksempel 13

Fremstilling av (+)-(2aS,4R)-6-(2-fenyletanoyl)-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

En oppløsning av (+)-(2aS,4R)-1-trietyl-6-cyano-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (1,0 g, 2 mmol) i 40 ml THF ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av benzylmagnesiumklorid (25 mmol) i 25 ml dietyleter. Reaksjonsblandingen ble tilbakeløpskokt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og dekomponert ved tilsetning av 50 ml 5N HCl og deretter oppvarmet i 30 minutter på et dampbad. Den sure blandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den sure oppløsningen ble gjort alkalisk ved tilsetning av overskudd konsentrert NH<sub>4</sub>OH-oppløsning. Den basiske blandingen ble ekstrahert to ganger med EtOAc. Den kombinerte organiske oppløsningen ble vasket en gang med mettet NaCl-oppløsning og tørket over MgSO<sub>4</sub>. EtOAc-oppløsningen ble inndampet til oppnåelse av 0,6 g av en olje. Kromatografi av denne oljen over silisiumdioksydgel med EtOAc som elueringsmiddel ga 0,4 g produkt. Omkrystallisering fra heksaner ga 225 mg (+)-keton.

Smp. 104-105°C.

$[\alpha]_D = +47,62^\circ$  (CH<sub>3</sub>OH).

### Eksempel 14

Fremstilling av (2aS,4R)-6-etynyl-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol

1-benzoyl-(2aS,4R)-6-jod-4-(di-n-propylamino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol (100 mg, 0,205 mmol) og trimetyltinnacetyltrimetylsilan (272 mg, 1,0 mmol, 3 ekv.) ble oppløst i vannfri toluen (5 ml) hvor til det deretter ble tilsatt



tetrakis-trifenylfosfinpalladium (20 mg, 0,017 mmol, 0,05 ekv.). Den resulterende lysegule oppløsning ble bragt til tilbakeløpstemperatur under N<sub>2</sub>-atmosfære. Etter 4 timer ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur, filtrert og konsentrert til tørrhet. Resten ble kromatografert over silisiumdioksydgel med heksaner:etylacetat (1:1) for oppnåelse av det ønskede produkt (79 mg, 84%). Materialet ble oppløst i en 1N oppløsning (5 ml) av tetrabutylammoniumfluorid i THF og omrørt ved romtemperatur natten over (12 timer). Oppløsningen ble fortynnet med EtOAc (10 ml) og skyllet suksessivt med H<sub>2</sub>O (3x10 ml), saltoppløsning (10 ml) og tørket over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Resten ble kromatografert over silisiumdioksydgel med heksaner:etylacetat (1:1) til oppnåelse av en blanding av 1-benzoyl- (61%) og den N-beskyttede indolinforbindelsen (33%).

Forbindelsene med formel I som fremstilles ifølge oppfinnelsen har blitt funnet å ha selektiv affinitet for 5-HT-reseptorene i hjernen med mye mindre affinitet for andre reseptorer. På grunn av deres evne til selektivt å bindes til 5-HT-reseptorer, så er forbindelsene med formel I nyttige i behandling av sykdomstilstander som krever endring av 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorfunksjonen, men uten bivirkninger som kan forbindes med mindre selektive forbindelser. Det har ytterligere blitt funnet at enkelte av forbindelsene i foreliggende oppfinnelse har vesentlig affinitet for både 5-HT<sub>1A</sub>- og 5-HT<sub>1D</sub>-reseptorene og er nyttige ved behandlingen av sykdomstilstander som kan dra nytte av en endring av reseptorene. Endringene av 5-HT<sub>1A</sub>- og 5-HT<sub>1D</sub>-reseptorene kan innebære etterligning (en agonist) eller inhibering (en antagonist) av funksjonen til serotonin. Sykdomstilstandene innbefatter angst, depresjon, overskudd mavesyresekresjon, hypertensjon, kvalme, seksuell dysfunksjon, kognisjon, senil demente, ødeleggende forstyrrelser slik som appetittforstyrrelser, alkoholisme og røking. De ovennevnte tilstander behandles med en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse av formel I.

Den heri benyttede betegnelse "farmasøytisk effektiv mengde" representerer en mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen som kan minske de skadelige symptomene til den spesielle sykdom. Den spesielle dose av forbindelse som administreres ifølge oppfinnelsen vil naturligvis bli bestemt ut fra de spesielle omstendigheter som gjelder for tilfellet, inkludert den forbindelse som administreres, administrasjonsvei, den spesielle tilstand som behandles og lignende betraktninger. Forbindelsene kan administreres ved hjelp av en rekke forskjellige administrasjonsveier inkludert oral, rektal, transdermal, subkutan, intravenøs, intramuskulær eller intranasal administrasjon. En typisk enkelt dose for profylaktisk behandling vil imidlertid inneholde fra ca. 0,01 til ca. 50 mg/kg aktiv forbindelsen ifølge oppfinnelsen ved oral administrasjon. Foretrukne orale doser vil være fra ca. 0,01 til ca. 3,0 mg/kg, ideelt fra ca. 0,01 til ca. 0,1 mg/kg. Når en forbindelse gis oralt, så kan det være nødvendig å administrere forbindelsen mer enn en gang hver dag, f.eks. omkring hver 8. time. For IV-administrasjon ved bolus, så vil dosen være fra ca. 10 til ca. 300 µg/kg, fortrinnsvis fra ca. 20 til ca. 50 µg/kg.

Følgende forsøk ble utført for å demonstrere forbindelsenes evne til å samvirke med serotonin 1A- og/eller 1D-reseptorene. Affinitetene til forbindelsene ved de sentrale 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorene ble bestemt ved bruk av en modifikasjon av bindingsanalysen beskrevet av Taylor et al., (J. Pharmacol. Exp. Ther., 236:118-125, 1986). Membraner for bindingsanalysen ble fremstilt fra Sprague-Dawley-hannrotter (150-250 g). Dyrene ble avlivet ved dekapitering og hjernene ble hurtig avkjølt og dissekert for oppnåelse av hippocampi. Nevnte hippocampi ble enten preparert denne dagen eller lagret i frossen tilstand (-70°C) inntil dagen for preparering. Membraner ble fremstilt ved homogenisering av vevet i 40 volumdeler iskald Tris-HCl-buffer (50 mM, pH 7,4 ved 22°C) ved bruk av en Techmar Tissumizer (innstilling 65 i 15 sek), og homogenatet ble sentrifugert ved 39 800xg i 10 min.

Den resulterende pellet ble deretter resuspendert i den samme bufferen og sentrifugerings- og resuspensjonsprosessen ble gjentatt tre ytterligere ganger for å vaske membranene. Mellom den andre og den tredje vaskingen ble de resuspenderte membranene inkubert i 10 min ved 37°C for å lette fjerningen av endogene ligander. Den sluttelig pellet ble resuspendert i 67 mM Tris-HCl, pH 7,4, til en konsentrasjon på 2 mg av opprinnelig vev-våtvekt/200 µl. Dette homogenatet ble lagret i frosset tilstand (-70°C) inntil dagen for bindingsanalysen. Hvert reagensrør for bindingsanalysen hadde et sluttvolum på 800 µl og inneholdt følgende: Tris-HCl (50 mM), pargyline (10 µM), CaCl<sub>2</sub> (3 mM), [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (1,0 nM), idet passende for-tyninger av forbindelsen som ble vurdert, og membran-resuspensjonsekvivalent til 2 mg opprinnelig vev-våtvekt, for en sluttelig pH-verdi på 7,4. Analyserørene ble inkubert i 10 min ved 37°C og innholdet ble deretter hurtig filtrert gjennom GF/B-filtre (forbehandlet med 0,5% polyetylenimin), fulgt av fire 1-ml-vaskinger med iskald buffer. Radioaktiviteten som ble oppfanget av filtrene ble kvantifisert ved væskescintillasjonsspektrometri og spesifikk [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT-binding til 5-HT<sub>1A</sub>-setene ble definert som forskjellen mellom [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT bundet i nærvær og fravær av 10 µM 5-HT.

Affiniteten for den spesielle forbindelsen ved 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoren er uttrykt som IC<sub>50</sub>-verdi, dvs. den konsentrasjon som skal til for å inhibere 50% av bindingen. IC<sub>50</sub>-verdiene ble bestemt fra 12-punkt-konkurranskurver ved bruk av ikke-linear regresjon (SYSTAT, SYSTAT, INC., Evanston, IL). Resultatene fra denne bestemmelsen er angitt i tabell I.

Affinitetene til forbindelsene ved de sentrale 5-HT<sub>1D</sub>-bindingssetene ble bestemt ved bruk av en modifikasjon av bindingsanalysen beskrevet av Heuring og Peroutka (J. Neurosci., 7:894-903, 1987). Bovinhjerner ble oppnådd fra Pel-Freeze Biologicals og kaudatkjernene ble dissekert ut og frosset ved -70°C inntil det tidspunkt da membranene ble preparert for bindingsanalysene. Ved det tidspunktet ble

vevene homogenisert i 40 volumdeler iskald Tris-HCl-buffer (50 mM, pH 7,4 ved 22°C) med en Techmar Tissumizer (innstilling 65 i 15 sek), og homogenatet ble sentrifugert ved 39 800g i 10 min. Den resulterende pellet ble deretter resuspendert i den samme bufferen og sentrifugerings- og resuspensjonsprosessen ble gjentatt tre ytterligere ganger for å vaske membranene. Mellom den andre og den tredje vaskingen ble de resuspenderte membranene inkubert i 10 min ved 37°C for å lette fjerningen av endogen 5-HT. Den sluttelig pelleten ble resuspendert i Tris-buffer til en konsentrasjon på 25 mg opprinnelig vev-våtvækt/ml for bruk i bindingsanalysen. Hvert reagensrør for bindingsanalysen hadde et sluttvolum på 800 µl og inneholdt følgende: Tris-HCl (50 mM), paragyline (10 µM), askorbat (5,7 mM), CaCl<sub>2</sub> (3 mM), 8-OH-DPTA (100 nM for å maskere 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer), mesuler-gine (100 nM for å maskere 5-HT<sub>1C</sub>-reseptorer), [<sup>3</sup>H]5-HT (1,7-1,9 nM), passende fortyndinger av de aktuelle legemidler, og membranresuspensjonsekvivalent til 5 mg av opprinnelig vev-våtvækt, for en sluttelig pH-verdi på 7,4. Analyserørene ble inkubert i 10 min ved 37°C og innholdet ble deretter hurtig filtrert gjennom GF/B-filtre (forbehandlet med 0,5% polyetylenimin), fulgt av fire 1-ml-vaskinger med iskald buffer. Radioaktiviteten som ble oppfanget av filtrene ble kvantifisert ved væskescintillasjonsspektrometri, og spesifikk [<sup>3</sup>H]5-HT-binding til 5-HT<sub>1D</sub>-setene ble definert som forskjellen mellom [<sup>3</sup>H]-5-HT bundet i nærvær og fravær av 10 µM 5-HT.

Affinitetene til forbindelser ved 5-HT<sub>1D</sub>-reseptoren er uttrykt som IC<sub>50</sub>-verdier, dvs. den konsentrasjon som skal til for å inhibere 50% av bindingen. Disse verdiene ble bestemt fra 12-punkt-konkurranskurver ved bruk av ikke-lineær regresjon (SYSTAT, SYSTAT, INC., Evanston, IL). Resultatene fra denne bestemmelsen er angitt i tabell I.

TABELL I

Eksempel nr.	5-HT <sub>1A</sub> <sup>(1)</sup>	5-HT <sub>1D</sub> <sup>(1)</sup>
3	0,63	7,47
5 4	0,80	236,38
5	0,31	129,24
6	0,3	6,25
7	6,61	8500,0
8	0,25	1,24
10 9	54,88	3125,00
10	9,47	9000,00
12	0,34	1,78
13	0,98	2,7

15 (1) IC<sub>50</sub> i nanomol pr. liter.

Forbindelsen i eksempel 14 ble bedømt med henblikk på dens evne til å samvirke med serotonin 1A-reseptor ved bruk av følgende fremgangsmåte som generelt er angitt i Wong et al.,  
 20 J. Neural Transm., 71, 207-218 (1988). Sprague-Dawley-hannrotter (110-150 g) fra Harlan Industries (Cumberland, IN) ble gitt en "Purina Chow" ad libitum i minst 3 dager før de ble benyttet i studiene. Rotter ble avlivet ved dekapitering. Hjernene ble hurtig fjernet og de cerebrale cortexer ble  
 25 dissekert ut ved 4°C.

Hjernevev ble homogenisert i 0,32M sukrose. Etter sentrifugering ved 1000 x g i 10 min. og deretter ved 17000 x g i 20 min., ble en synaptosomal råfraksjon sedimentert. Pelleten  
 30 ble suspendert i 100 mol av 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, inkubert ved 37°C i 10 min. og sentrifugert ved 50000 x g i 10 min. Prosessen ble gjentatt og den endelig pellet ble suspendert i isavkjølt 50 mM Tris-HCl, pH 7,4. Ved radioligand-bindingsmetoden har seter spesifikt merket med tritiert 8-hydroksy-2-dipropylamino-1,2,3,4-tetrahydra-naftalen (<sup>3</sup>H-8-OH-DPAT) blitt  
 35 identifisert som 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer.

Binding av ( $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT) ble utført ifølge den tidligere beskrevne metoden [Wong et al., J. Neural Transm., 64:251-269 (1985)]. Kort sagt ble synaptosomale membraner isolert fra cerebral cortex inkubert ved 37°C i 10 min. i 2 ml av 50 mM Tris-HCl, pH 7,4; 10  $\mu\text{M}$  paraglyline; 0,6 mM askorbinsyre; 0,4 nM  $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT; og fra 1 til 1000 mM testforbindelse. Binding ble stoppet ved filtrering av prøver under redusert trykk gjennom glassfiberfiltere (GFB). Filtrene ble vasket to ganger med 5 ml iskald buffer og anbragt i scintillasjonsampuller med 10 ml PCS (Amersham/Searle) scintillasjonsfluid. Radioaktivitet ble målt med et væskescintillasjonsspektrometer. Umerket 8-OH-DPAT ved 10  $\mu\text{M}$  ble også inkludert i separate prøver for å fastslå ikke-spesifikk binding. Spesifikk binding av  $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT er definert som forskjellen i radioaktivitet bundet i fravær og i nærvær av 10  $\mu\text{M}$  umerket 8-OH-DPAT.

Resultatet er angitt i tabell II. Verdien er  $\text{IC}_{50}$ , dvs. den konsentrasjon i nanomol av forbindelsen som er nødvendig for å inhibere bindingen av  $^3\text{H}$ -8-OH-DPAT med 50%.

TABELL II

<u>Eksempel</u>	<u><math>\text{IC}_{50}</math></u>
14	0,5

Det ble utført forsøk for å demonstrere serotonin mot egenskaper for de foreliggende forbindelser. Visse forbindelser ble evaluert for å bestemme deres evne til å påvirke 5-hydroksyindoler, serotonin, 5-hydroksyindol-eddiksyre (5HIAA) og serumkortikosteron, in vivo, ved bruk av følgende metoder.

Forbindelser i vandig oppløsning ble injisert subkutant i albino hannrotter. Rotter ble dekapitert en time senere. Kroppsblod ble oppsamlet og fikk levre seg; etter sentrifugering ble serum lagret i frosset tilstand før analyse.

Hele hjernen ble fjernet og frosset på tørris og deretter lagret i frosset tilstand før analyse. Serulkortikosteron-konsentrasjonen ble målt spektrofluorometrisk (J.H. Solem og T. Brinch-Johnsen, "An evaluation of a method for determination of free corticosteroids in minute quantities of mouse plasma", Scand. J. Clin. Lab. Invest., (suppl. 80), 1-14 (1965). 5-hydroksyindol-eddiksyre (5HIAA)-konsentrasjon i hel hjerne ble målt ved væskrokromatografi med elektrokjemisk deteksjon. (Ray W. Fuller og Kenneth W. Perry, "Effects of buspirone and its metabolite, 1-(2-pyrimidinyl)piperazine, on brain monoamines and their metabolites in rats", J. Pharmacol. Exp. Ther., 248, 50-56 (1989).) Resultatene er angitt i tabell III.

TABELL III

Hjerne-5-hydroksyindoler  
(nmol/g)

Eksempel nr. (dose mg/kg)	Serotonin	5HIAA	Serum kortikosteron ( $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ )
Kontroll	$2,76 \pm 0,12$	$2,13 \pm 0,10$	$3,8 \pm 0,2$
Eksempel 6			
(0,003)	$2,46 \pm 0,14$	$1,81 \pm 0,14$	$5,8 \pm 1,0$
(0,03)	$2,99 \pm 0,06$	$1,58 \pm 0,08^*$	$10,6 \pm 2,0^*$
(0,3)	$3,08 \pm 0,04^*$	$1,41 \pm 0,03^*$	$42,2 \pm 1,1^*$
Eksempel 7			
(0,003)	$2,75 \pm 0,05$	$2,06 \pm 0,13$	$3,8 \pm 0,5$
(0,003)	$2,57 \pm 0,10$	$1,87 \pm 0,07$	$6,5 \pm 2,6$
(0,3)	$2,85 \pm 0,08$	$1,77 \pm 0,17$	$8,4 \pm 4,0$
Kontroll	$1,66 \pm 0,04$	$1,68 \pm 0,12$	$3,4 \pm 0,2$
Eksempel 8			
(0,003)	$1,88 \pm 0,05^*$	$1,56 \pm 0,10$	$3,6 \pm 0,7$
(0,03)	$2,26 \pm 0,06^*$	$1,34 \pm 0,06^*$	$27,1 \pm 6,4^*$
(0,3)	$2,26 \pm 0,16^*$	$1,30 \pm 0,07^*$	$42,0 \pm 0,4^*$

forts.

TABELL III, (forts.)

Eksempel nr. (dose mg/kg)	Serotonin	5HIAA	Serum kortikosteron ( $\mu$ g/100 ml)
Eksempel 9			
(0,003)	1,83 $\pm$ 0,08	1,68 $\pm$ 0,10	4,1 $\pm$ 0,5
(0,03)	1,90 $\pm$ 0,10	1,91 $\pm$ 0,06	6,0 $\pm$ 1,6
(0,3)	1,69 $\pm$ 0,06	1,74 $\pm$ 0,04	6,7 $\pm$ 2,0

\*Signifikant forskjell fra kontrollgruppe ( $P < 0,05$ )

Forbindelsene av formel I blir fortrinnsvis formulert før administrasjon.

Farmasøytiske preparater fremstilles ved kjente metoder ved bruk av velkjente og lett tilgjengelig bestanddeler. Ved fremstilling av slike preparater vil den aktive bestanddel vanligvis bli blandet med en eksipiens, fortynnes med en eksipiens eller omsluttet av en slik bærer som kan være i form av en kapsel, pose, papir eller annen beholder. Når eksipiensen tjener som fortynningsmiddel, så kan den være et fast, halvfast eller flytende materiale som virker som en bærer eller medium for den aktive bestanddel. Preparatene kan således være i form av tabletter, piller, pulvere, pastiller, poser, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, oppløsninger, siruper, aerosoler (som et fast stoff eller i et flytende medium), salver inneholdende f.eks. opptil 10 vekt-% av den aktive forbindelse, myke og harde gelatinkapsler, suppositorier, sterile injiserbare oppløsninger og sterile pakkede pulvere.

Noen eksempler på egnede eksipienser innbefatter laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, stivelser, akasiegummi, kalsiumfosfat, alginater, tragant, gelatin, kalsiumsilikat, mikrokrystallinsk cellulose, polyvinylpyrrolidon, cellulose, vann, sirup og metylcellulose. Preparatene kan ytterligere innbefatte smøremidler slik som talk, magnesium-



stearat og mineralolje, fuktemidler, emulgerings- og suspensjonsmidler, conserveringsmidler slik som metyl- og propylhydroksybenzoater, søtningstoffer og smaksstoffer. Preparatene kan formuleres for å tilveiebringe hurtig, vedvarende eller forsinket frigjøring av den aktive bestanddel etter administrasjon til pasienten ved anvendelse av velkjente metoder.

Preparatene formuleres fortrinnsvis i en enhetsdoseform, hvor hver dose inneholder 0,5-50 mg, mer vanlig 1-10 mg, av den aktive bestanddel. Betegnelsen "enhetsdoseform" refererer til fysisk adskilte enheter egnet som enhetsdoser for mennesker og andre dyr, idet hver enhet inneholder en forutbestemt mengde aktivt materiale som er beregnet for å gi den ønskede terapeutiske effekt, i forbindelse med en egnet farmasøytisk bærer.

Følgende formuleringseksempler illustrerer oppfinnelsen.

#### Formulering 1

Harde gelatinkapsler fremstilles ved bruk av følgende bestanddeler:

	<u>Mengde (mg/kapsel)</u>
6-acetyl-4-(di-n-propyl-amino)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol	25
Stivelse, tørket	425
Magnesiumstearat	10
Totalt	<hr/> 460 mg

Bestanddelene ovenfor blandes og fylles i harde gelatinkapsler i mengder på 460 mg.

#### Formulering 2

En tablettformel fremstilles ved bruk av de nedenfor angitte bestanddeler:

	<u>Mengde (mg/tablett)</u>
4-(di-n-propylamino)-6-(2,2-dimetylpropanoyl)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol	25
5 Cellulose, mikrokrystallinsk	625
Kolloidalt silisiumdioksyd	10
Stearinsyre	5

10 Komponentene blandes og presses til dannelselse av tabletter som hver veier 665 mg.

### Formulering 3

En tørr pulver-inhaleringsformulering fremstilles inneholdende følgende komponenter:

	<u>Vekt-%</u>
4-(dietylamino)-6-propanoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol	5
Laktose	95

20 Den aktive forbindelsen blandes med laktosen og blandingen tilføres til en inhaleringsanordning for tørt pulver.

### Formulering 4

25 Tabletter som hver inneholder 60 mg aktiv bestanddel fremstilles som følger:

30

35

	4-(n-propylamino)-6-(2-metylpropanoyl)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indoltartratsalt	60	mg
	Stivelse	45	mg
5	Mikrokrystallinsk cellulose	35	mg
	Polyvinylpyrrolidon (som 10% oppløsning i vann)	4	mg
	Natriumkarboksymetylstivelse	4,5	mg
10	Magnesiumstearat	0,5	mg
	Talk	1	mg
		<hr/>	
	Totalt	150	mg

15 Den aktive bestanddelen, stivelse og cellulose føres gjennom en nr. 20 mesh U.S.-sikt og blandes grundig. Oppløsningen av polyvinylpyrrolidon blandes med de resulterende pulvere som deretter føres gjennom en nr. 4 mesh U.S.-sikt. De således oppnådde granuler tørkes ved 50-60°C og føres gjennom en nr. 20  
20 16 mesh U.S.-sikt. Natriumkarboksymetylstivelsen, magnesiumstearatet og talk, som på forhånd er ført gjennom en nr. 30 mesh U.S.-sikt, tilsettes deretter til granulene som, etter blanding, presses i en tablettmaskin til oppnåelse av  
25 tabletter som hver veier 150 mg.

#### Formulering 5

Kapsler som hver inneholder 20 mg legemiddel fremstilles som følger:

30	(2aS,4R)-4-(di-n-propylamino)-6-(2,2-dimetylpropanoyl)-1,2,2a-3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol	20	mg
	Stivelse	169	mg
	Magnesiumstearat	1	mg
35	Totalt	<hr/>	
		190	mg

Den aktive bestanddelen, cellulose, stivelse og magnesiumstearat blandes, føres gjennom en nr. 20 mesh U.S.-sikt og fylles i harde gelatinkapsler i mengder på 190 mg.

5 **Formulering 6**

Suppositorier som hver inneholder 225 mg aktiv bestanddel fremstilles som følger:

10	4-(di-n-propylamino)-6-benzoyl- 1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol	225 mg
	Mettede fettsyreglycerider til	2000 mg

Den aktive bestanddel føres gjennom en nr. 60 mesh U.S.-sikt og suspenderes i de mettede fettsyreglyceridene som på forhånd er smeltet ved bruk av minimum nødvendig varme. Blandingen helles deretter i en suppositorieform av en nominell kapasitet på 2 g og får avkjøles.

20 **Formulering 7**

Suspensjoner som hver inneholder 50 mg legemiddel pr. 5 ml dose fremstilles som følger:

25	1-metyl-4-(n-propylamino)-6- (3-metylbutanoyl)-1,2,2a,3,4,5- heksahydrobenz[cd]indol	50 mg
	Xantangummi	4 mg
	Natriumkarboksymetylcellulose (11%) Mikrokrystallinsk cellulose (89%)	50 mg
	Sukrose	1,75 g
30	Natriumbenzoat	10 mg
	Smaksstoff	q.v.
	Fargestoff	q.v.
	Renset vann til	5 ml

35 Legemidlet, sukrose og xantangummi blandes, føres gjennom en nr. 10 mesh U.S.-sikt og blandes deretter med en på forhånd

tilberedt oppløsning av den mikrokrystallinske cellulosen og natriumkarboksymetylcellulosen i vann. Natriumbenzoatet, smaksstoffet og fargestoffet fortynnes med noe av vannet og tilsettes under omrøring. Tilstrekkelig vann tilsettes deretter for oppnåelse av det ønskede volum.

### Formulering 8

Kapsler som hver inneholder 150 mg legemiddel fremstilles som følger:

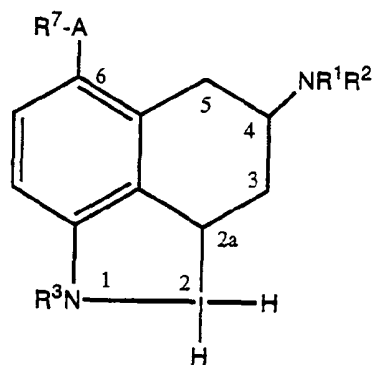
4-(di-n-propylamino)-6-acetyl- 1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]- indol	50 mg
Stivelse	507 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Totalt	<hr/> 560 mg

Den aktive bestanddel, cellulose, stivelse og magnesiumstearat blandes, føres gjennom en nr. 20 mesh U.S.-sikt og fylles i harde gelatinkapsler i mengder på 560 mg.

P a t e n t k r a v

1.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv  
 5 6-substituert-heksahydrobenz[cd]indolforbindelse, eller en  
 vesentlig ren stereoisomer derav, med formelen:



(I)

hvor:

R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, cyklopropylmetyl, eller fenylsubstituert  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl),

R<sup>2</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, eller cyklopropylmetyl;

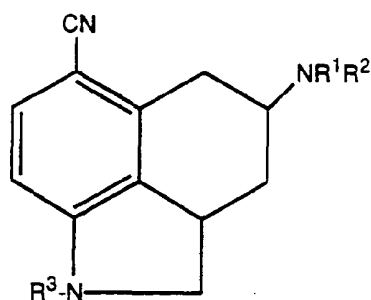
R<sup>3</sup> er hydrogen;

A er C=O eller C≡C;

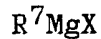
R<sup>7</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, fenyl, fenyl substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksy  
 eller fenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl); og farmasøytisk akseptable  
 salter derav,

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

A) omsetning av en forbindelse, eller en vesentlig ren  
 stereoisomer derav, med formelen:



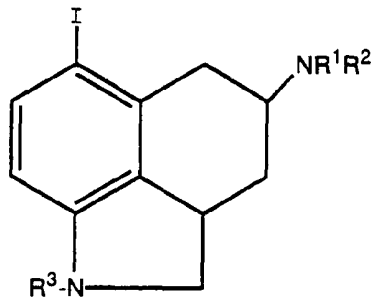
hvor  $R^1$  og  $R^2$  har de ovenfor angitte betydninger og  $R^3$  er hydrogen eller en aminoblokkerende gruppe, med en Grignard-reagens med formelen:



5 hvor  $R^7$  har den ovenfor angitte betydning og X er halogen;

B) omsetning av en forbindelse, eller vesentlig ren stereoisomer derav, av formelen:

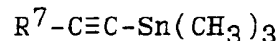
10



15

hvor  $R^1$  og  $R^2$  har de ovenfor angitte betydninger og  $R^3$  er hydrogen eller en aminoblokkerende gruppe, med en tinnalkynforbindelse av formelen:

20



hvor  $R^7$  har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av en palladiumkatalysator; og eventuelt

25

fjerning av beskyttelse fra en forbindelse av formel (I) hvor  $R^3$  er en aminoblokkerende gruppe for oppnåelse av forbindelsen av formel (I) hvor  $R^3$  er hydrogen, og, om ønsket omdannelse av de således erholdte forbindelsene til farmasøytisk akseptable salter derav.

30

2.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av forbindelser hvor

35

A er C=O;

$R^1$  og  $R^2$  er uavhengig  $C_1-C_4$  alkyl eller syklopropylmetyl; og

R<sup>7</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, fenyl eller fenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl), k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

5 3.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 2, for fremstilling av 4-(di-n-propylamino)-6-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]-indol; 4-(di-n-propylamino)-6-(2,2-dimetylpropanoyl)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol; 4-(dietylamin)-6-propanoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol; 4-(di-n-propylamino)-6-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydroben[cd]indol; 4-(di-n-propylamino)-6-benzoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol; eller 4-(N-n-propyl-N-cyklopropylmetyl)amino-6-propanoyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol, k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

4.

20 Analogifremgangsmåte ifølge krav 2 for fremstilling av (2aS,4S)-4-(di-n-propylamino)-6-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol, k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

5.

25 Analogifremgangsmåte ifølge krav 2 for fremstilling av (2aR,4R)-4-(di-n-propylamino)-6-acetyl-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol, k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

30 6.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 2 for fremstilling av (2aS,4S)-4-(di-n-propylamino)-6-(2-metylpropanoyl)-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol, k a r a k t e r i s e r t v e d anvendelse av tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

35

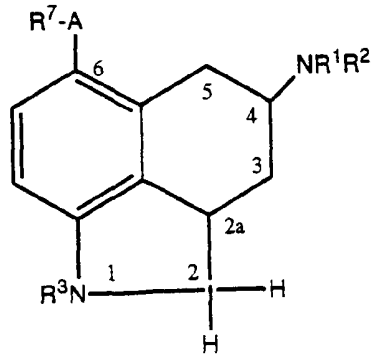


7.

Analogifremgangsmåte ifølge krav 2 for fremstilling av  
 (2aR,4R)-4-(di-n-propylamino)-6-(2-metylpropanoyl)-1,2,2a,-  
 3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol, k a r a k t e r i s e r t  
 v e d anvendelse av tilsvarende substituerte utgangs-  
 materialer.

8.

Mellomproduktforbindelse, eller vesentlig ren stereoisomer  
 derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har  
 formelen:



hvor:

R<sup>1</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, cyklopropyl eller fenylsubstituert (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 alkyl);

R<sup>2</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl eller cyklopropylmetyl;

R<sup>3</sup> er en aminblokkerende gruppe;

A er C=O eller C≡C; og

R<sup>7</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, fenyl, fenyl substituert med C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoksy  
 eller fenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl).

9.

Forbindelse ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t  
 v e d at

R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> uavhengig er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl eller cyklopropylmetyl;

R<sup>3</sup> er benzoyl, triisopropylsilyl, trifenylmetyl eller benzyl;

og

R<sup>7</sup> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, fenyl eller fenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl).

10.

Stereoisomer av en forbindelse ifølge krav 8, k a r a k-  
t e r i s e r t v e d at konfigurasjonen ved stilling 2a  
er S og ved stilling 4 er S eller ved stilling 2A er R og  
5 stilling 4 er R.

10

15

20

25

30

35