

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 943579 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **943579**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D209/42
C07D209/08
C07D235/06
C07D235/24
C07D249/18
C07D277/68
C07D307/82
C07D333/62
C07D409/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.08.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.08.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **04.02.1995**

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

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

03.08.1993 DE 4326005 25.04.1994 DE 4414316

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Lang, Hans-Jochen, Hofheim/Taunus, SAKSA, (DE)
2 • Weichert, Andreas, Egelsbach, SAKSA, (DE)
3 • Schwark, Jan-Robert, Frankfurt/Main, SAKSA, (DE)
4 • Scholz, Wolfgang, Eschborn, SAKSA, (DE)
5 • Albus, Udo, Florstadt, SAKSA, (DE)
6 • Crause, Peter, Offenbach, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

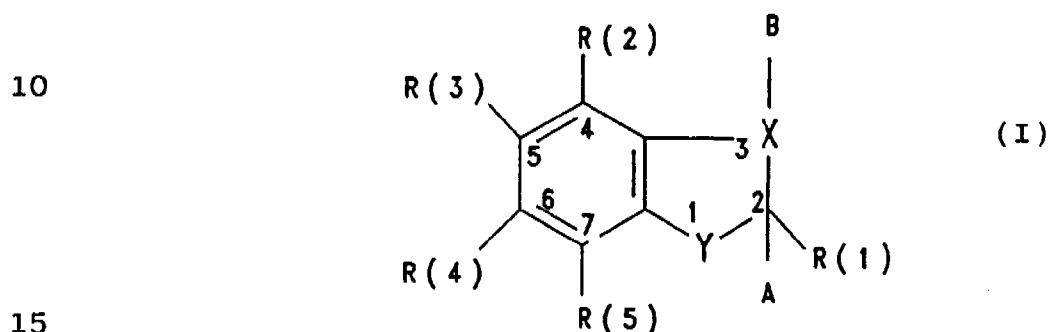
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Bentsokondensoituja 5-rengasheterosyklejä, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö lääkkeinä, niiden käyttö diagnostisina aineina sekä niitä sisältävät lääkkeet

Bensokondenserade heterocykliska föreningar med 5-ledad ring, förfarande för deras framställning, deras användning såsom läkemedel, deras användning såsom diagnosticum samt läkemedel som innehåller nämnda föreningar

Bentsokondensoituja 5-rengasheterosyklejä, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö lääkkeinä, niiden käyttö diagnostisina aineina sekä niitä sisältävät lääkkeet

5 Keksinnön kohteena ovat bentsokondensoidut 5-rengasheterosyklit, joiden kaava on I



jossa

X on N, CR(6),

Y on happi, S, NR(7),

A ja B ovat yhdessä sidos, tai

20 molemmat ovat vetyjä, kun samanaikaisesti X on CR(6) ja Y on NR(7),

yksi substituentteista R(1) - R(6) on -CO-N=C(NH₂)₂-ryhmä, ja muut substituentteista R(1) - R(6) valitaan seuraavista: vety, F, Cl, Br, I, C₁₋₄-alkyyli,

25 0 - 2 muista substituentteista R(1) - R(6) valitaan seuraavista: CN, NO₂, N₃, C₁₋₄-alkyylioksi, CF₃,

0 - 1 muista substituentteista on R(8)-C_nH_{2n}-Z-,

n on 0 - 10,

jolloin alkyleeniketju -C_nH_{2n}- on suora- tai haaraketjuinen

30 ja jolloin siinä yksi C-atomi voi olla korvattu happi- tai S-atomilla tai N-atomilla,

R(8) on vety, C₂₋₆-alkenyyl, C₃₋₁₀-sykloalkyyli, joka on substituoimaton tai jossa on substituenttina 1 - 4 metyyli-ryhmää tai yksi OH-ryhmä tai joka voi sisältää etyleeni-

- ryhmän $-\text{CH}=\text{CH}-$ ja jossa yksi metyleeniryhmä voi olla korvattu happi- tai S-atomilla tai N-atomilla, tai
- R(8) on fenyyli, joka on substituoimaton tai jossa on 1 - 3 substituenttia valittuna seuraavista: F, Cl, Br, I,
- 5 CF_3 , $\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})_s-$, $\text{R}(9)-\text{W}_y-$,
 s on nolla, 1, 2,
 R(9) on H, metyyli, etyyli,
 W on happi, NR(10),
 R(10) on H, metyyli,
- 10 y on nolla, 1, tai
 R(8) on $\text{C}_m\text{F}_{2m+1}$,
 m on 1 - 3, tai
 R(8) on 1- tai 2-naftyyli, pyridyyli, kinolyyli, isokinolyyli,
- 15 Z on $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{[CR(11)(OH)]}_q-$,
 q on 1, 2, 3,
 R(11) on H, metyyli, tai
 Z on happi, $-\text{NR(12)}-$,
 R(12) on H, metyyli, tai
- 20 Z on $-\text{S}(\text{O})_s-$,
 s on nolla, 1, 2, tai
 Z on $-\text{SO}_2-\text{NR(13)}-$,
 R(13) on H, C_{1-4} -alkyyli,
 R(7) on vety, C_{1-10} -alkyyli, C_{2-10} -alkenyyli, $\text{R(8)}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$,
- 25 ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Kun substituentit R(1) - R(5) sisältävät yhden tai useampia asymmetriakeskuksia, niin sekä S- että R-konfiguraation omaavat yhdisteet kuuluvat keksinnön suojapiiriin. Yhdisteet voivat olla optisina isomeereina, rasemaatteina

30 tai näiden seoksina.

Esitetyt alkyyliryhmät voivat olla sekä suora- että haaraketjuisia.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa

- 35 X on CR(6), N

- Y on NR(7),
 A, B ovat yhdessä sidos tai
 molemat ovat vetyjä, kun samanaikaisesti X on CR(6) ja
 Y on NR(7),
 5 ja ryhmät R(1) - R(7) merkitsevät samaa kuin edellä.
- Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä
 ovat sellaiset, joissa
 X on CR(6), N,
 Y on NR(7),
 10 A, B ovat yhdessä sidos tai
 molemat ovat vetyjä, kun samanaikaisesti X on CR(6) ja Y
 on NR(7),
 yksi substituentista R(1) - R(6) on $\text{-CO-N=C(NH}_2\text{)}_2$ -ryhmä ja
 muut substituentista R(1) - R(6) valitaan seuraavista:
 15 vety, F, Cl, Br, I, C_{1-6} -alkyyli,
 0 - 2 muista substituentista R(1) - R(6) valitaan seuraavista:
 CF_3 , C_{1-4} -alkyylioksi,
 0 - 1 muista substituentista on CN, NO_2 , N_3 , $\text{R(8)-C}_n\text{H}_{2n}\text{-Z-}$,
 n on 0 - 4,
 20 jolloin alkyleeniketju $\text{-C}_n\text{H}_{2n}\text{-}$ on suora- tai haaraketjuinen
 ja jolloin siinä yksi C-atomi voi olla korvattu happi- tai
 S-atomilla tai N-atomilla,
 R(8) on vety, C_{3-6} -alkenylyli, C_{5-8} -sykloalkyyli, joka on sub-
 stituoimaton tai jossa on substituenttina 1 - 2 metyyli-
 25 ryhmää tai yksi OH-ryhmä ja jossa yksi metyleeniryhmä voi
 olla korvattu happi- tai S-atomilla tai N-atomilla,
 tai
 R(8) on fenyyli, joka on substituoimaton tai jossa on
 1 - 3 substituenttia valittuna seuraavista: F, Cl, Br, I,
 30 CF_3 , $\text{CH}_3\text{-S(O)}_6\text{-}$, $\text{R(9)-W}_y\text{-}$,
 s on nolla, 1, 2,
 R(9) on H, metyyli, etyyli,
 W on happi, NR(10),
 R(10) on H, metyyli,
 35 y on nolla, 1, tai

- R(8) on C_mF_{2m+1}
 m on 1 - 3, tai
 R(8) on pyridyyli, kinolyyli, isokinolyyli,
 Z on $-CO-$, $-CH_2-$, happi, $-NR(12)$,
- 5 R(12) on H, metyyli, tai
 Z on $-S(O)_s-$,
 s on nolla, 1, 2, tai
 Z on $-SO_2-NR(13)-$,
 R(13) on H, C_{1-4} -alkyyli,
- 10 R(7) on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-4} -alkenyli, $R(8)-C_nH_{2n}-$.
 Aivan erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa
 X on CR(6),
 Y on NR(7),
- 15 A, B ovat yhdessä sidos tai
 molemat ovat vetyjä, kun samanaikaisesti X on CR(6) ja Y on NR(7),
 R(1) on $-CO-N=C(NH_2)_2$ -ryhmä
 ja muut substituentteista R(2) - R(6) valitaan seuraavista:
- 20 vety, F, Cl, Br,
 0 - 2 substituentteista R(2) - R(6) valitaan seuraavista:
 CF_3 , C_{1-2} -alkyylioksi,
 0 - 1 substituentteista R(2) - R(6) on $R(8)-C_nH_{2n}-Z-$,
 n on nolla, 1, 2,
- 25 jolloin alkyleeniketju $-C_nH_{2n}-$ on suora- tai haaraketjuinen
 ja jolloin siinä yksi C-atomi voi olla korvattu happi- tai S-atomilla tai N-atomilla,
 R(8) on vety, fenyyli, joka on substituoimaton tai jossa on 1 - 3 substituenttia valittuna seuraavista: F, Cl, CF_3 ,
- 30 $CH_3-S(O)_s-$, $R(9)-W_y-$,
 s on nolla, 2,
 R(9) on H, metyyli,
 W on happi,
 y on nolla, 1, tai
- 35 R(8) on pyridyyli, kinolyyli, isokinolyyli,

Z on $-CO-$, $-CH_2-$, $-(SO)_s$, happi,

s on nolla, 1, ja

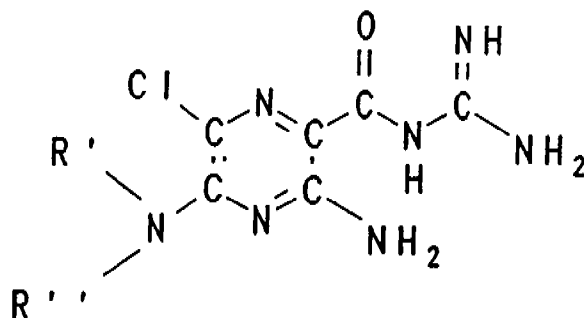
R(7) on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-4} -alkenyyli, R(8)- $C_nH_{2n}-$.

Aivan erityisen edullisia ovat yhdisteet

- 5 5-kloori-1-metyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi,
5-kloori-1-etyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi,
3-kloori-1-metyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi,
10 3,5-dikloori-1-metyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi,
5-fluori-1-metyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi,
15 3-kloori-5-fluori-1-metyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi,
4,6-dikloori-1,3-dimetyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi,
2-fenoksi-1-fenyyli-indoli-3-karboksylihappoguanididi-metaanisulfonihapposuola,
20 2-kloori-1-fenyyli-indoli-3-karboksylihappoguanididi-metaanisulfonihapposuola,
1-metyyli-indoliini-2-karboksylihappoguanididi-hydrokloridi,
25 5-fluori-1-metyyli-indoliini-2-karboksylihappoguanididi-hydrokloridi.

- Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat substituoituja asyyliguanidiineja. Asyyliguanidiinien huomattava edustaja on pyratsiinijohdannainen amiloridi, jota käytetään terapiassa kaliumia säästävänä diureettina. Kirjallisuudessa on kuvattu lukuisia muita amiloridin tyyppisiä yhdisteitä, kuten esimerkiksi dimetyyliamiloridi tai etyyli-isopropyliamiloridi.
- 30

5



10 Amiloridi: $R', R'' = H$

Dimetyyliamiloridi: $R', R'' = CH_3$

Etyyli-isopropyyliamiloridi: $R' = C_2H_5, R'' = CH(CH_3)_2$

15 Lisäksi tunnetaan tutkimuksia, jotka viittaavat amiloridin rytmihäiriönvastaisiin ominaisuuksiin (Circulation 79, 1257-1263, 1989). Laajaa käyttöä rytmihäiriönvastaisena aineena estää kuitenkin se, että tämä vaikutus on vain heikosti esiintyvä ja siihen liittyy verenpainetta alentava ja salureettinen vaikutus, jotka sivuvaikutukset sydämen rytmihäiriöitä käsiteltäessä eivät ole toivottuja.

20 Amiloridin rytmihäiriönvastaisista ominaisuuksista saatiin myös viitteitä eristetyillä eläinsydämillä tehdyissä kokeissa [Eur. Heart J. 9 (suppl. 1): 167 (1988) (book of abstracts)]. Siten esimerkiksi rotan sydämissä keinoitekoisesti aikaansaatu kammiovärinä voitiin täydellisesti saada loppumaan amiloridin avulla. Vielä voimakkaammin vaikuttava kuin amiloridi tässä mallissa oli edellä mainittu amiloridijohdannainen etyyli-isopropyyliamiloridi.

30 Julkaisussa EU 416 499 on kuvattu bentsoyyliguanidiineja, joilla on rytmihäiriönvastaisia ominaisuuksia.

US-patenttijulkaisu 3 780 027 koskee asyyliguanidiineja, jotka selvästi eroavat tässä kuvatuista kaavan I mukaisista yhdisteistä siinä, että ne koskevat kolmisubstituoituja bentseeniguanidiineja, joiden substituutiomalli on johdettu kaupallisten diureettien kuten bumetanidin ja

35

furosemidin substituutiomallista ja että niissä on halutun salidiureettisen vaikutuksen saamisen kannalta tärkeä aminoryhmä karbonyyliguanidiiniryhmän suhteen asemassa 2 tai 3.

5 Siten oli yllättävää, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä ei ollut lainkaan ei-toivottuja ja haitallisia salidiureettisia vaikutuksia ja että ne kuitenkin vaikut-
tavat erittäin hyvin sellaisten rytmihäiriöiden vastaises-
ti, joita esiintyy esimerkiksi hapenpuutteessa. Farmakolo-
10 gisista ominaisuuksistaan johtuen yhdisteet sopivat erin-
omaisesti käytettäväksi rytmihäiriönvastaisina lääkkeinä,
joissa on sydäntä suojaava komponentti, käytettäväksi in-
farktia estävinä ja infarktia hoitavina lääkkeinä, jolloin
ne myös estävät tai vahvasti vähentävät verettömyyden syn-
15 tymisestä aiheutuvien patofysiologisten tapahtumien indu-
soimia vaurioita, varsinkin verettömyydestä aiheutuvissa
sydämen rytmihäiriöissä. Johtuen suojavaikutuksestaan pa-
tologisia hapen niukkuus- ja verettömyysolosuhteita vas-
taan keksinnön kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan solu-
20 jen Na^+/H^+ -vaihtomekanismin estovaikutuksensa johdosta
käyttää kaikkien verettömyydestä aiheutuvien akuuttien ja
kroonisten vaurioiden tai niiden seurauksena olevien pri-
maaristen tai sekundaaristen sairauksien käsittelyyn. Tämä
koskee niiden käyttöä lääkkeinä kirurgisissa toimenpiteis-
25 sä, esim. elinten siirroissa, jolloin yhdisteitä voidaan
käyttää luovuttajan elinten suojana ennen elimen ottamista
ja sen aikana, otettujen elinten suojana esimerkiksi niitä
käsiteltäessä tai säilytettäessä fysiologisissa haude-
liuoksissa, sekä myös elimiä siirrettäessä vastaanottaja-
30 organismiin. Yhdisteet ovat myös arvokkaita suojaavasti
vaikuttavia lääkeaineita suoritettaessa verisuoniplastisia
kirurgisia toimenpiteitä esimerkiksi sydämessä tai myös
perifeerisissä verisuonissa. Suojavaikutuksensa mukaisesti
verettömyydestä johtuvia vaurioita vastaan yhdisteet sopi-
35 vat myös lääkkeiksi hermoston, varsinkin keskushermoston

verettömyyden käsittelyyn, jolloin ne sopivat esimerkiksi halvauskohtauksen tai aivopööhön käsittelyyn. Lisäksi keksinnön mukaiset kaavan I mukaiset yhdisteet sopivat myös shokin eri muotojen, kuten allergisen shokin, niukkaveri-
 5 syysshokin ja bakteerishokin käsittelyyn.

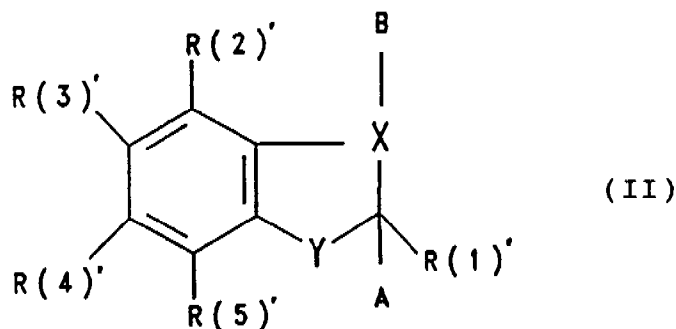
Lisäksi keksinnön mukaisille kaavan I mukaisille yhdisteille on ominaista vahva estovaikutus solujen uudiskasvuun, esimerkiksi sidekudosemosolujen uudiskasvuun ja sileiden verisuonilihasolujen uudiskasvuun. Siten kaavan
 10 I mukaiset yhdisteet tulevat kysymykseen sellaisissa sairauksissa käytettävänä arvokkaina lääkeaineina, joiden primaarisena tai sekundaarisena syynä on solujen uudiskasvu, ja niitä voidaan siten käyttää valtimoiden hauraskovettumisen, sokeritaudin myöhäiskomplikaatioiden, syöpä-
 15 sairauksien, sidekudossairauksien, kuten keuhkofibroosin, maksafibroosin tai munuaisfibroosin, elinten hypertrofian ja hyperplasian, varsinkin prostatan hyperplasian tai hypertrofian vastaisina aineina.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat estoaineita solujen natrium-protonit-antiporterille (Na^+/H^+ -exchanger),
 20 joka monissa sairauksissa (itsenäinen verenpainetauti, valtimonkove-tustauti, diabetes jne.) on kohonnut myös sellaisissa soluissa, joita voidaan helposti käyttää mittauk-
 25 siin, kuten esimerkiksi punasoluissa, verihiutaleissa tai valkosoluissa. Keksinnön mukaiset yhdisteet sopivat siten huomattaviksi ja yksinkertaisiksi tieteellisiksi välineik-
 30 si, esimerkiksi käytettäväksi diagnostisina aineina tiettyjen verenpainetaudin muotojen, mutta myös valtimonkove-tustaudin, sokeritaudin, uudiskasvusairauksien jne. määrittämiseen ja erottamiseen. Lisäksi kaavan I mukaiset yhdisteet sopivat ehkäisevään terapiaan verenpainetaudin, esimerkiksi itsenäisen verenpainetaudin syntymistä estämään.

Keksinnön kohteena on lisäksi menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi saattamalla yhdiste, jonka kaava on II

5

10



2 jossa R(1)'- R(5)' merkitsevät ^{apari!} -CO-L -ryhmää ja L on helposti nukleofiilisesti substituotavissa oleva poistuva ryhmä, ja muut substituentteista R(1)'- R(5)' merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan guanidiinin kanssa siten, että muodostuu kaavassa I ilmaistu asyyliguanidiiniryhmä -CON=C(NH₂)₂, ja yhdiste mahdollisesti muutetaan farmaseut-

20 Kaavan II mukaisia aktivoituja happojohdannaisia, joissa L on alkoksi-, edullisesti metoksiryhmä, fenoksi-ryhmä, fenyyllitio-, metyyllitio- tai 2-pyridyyllitior ryhmä, typpiheterosykli, edullisesti 1-imidatsolyyli, saadaan edullisesti sinänsä tunnetulla tavalla vastaavista karboksyylihappoklorideista (kaava II, L = Cl), joita taas voi-

25 daan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla vastaavista karboksyylihapoista (kaava II, L = OH) esimerkiksi tionyylikloridin avulla.

30 Kaavan II mukaisten karboksyylihappokloridien (L = Cl) lisäksi voidaan myös muita kaavan II mukaisia aktivoituja happojohdannaisia valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla suoraan perusyhdisteinä olevista heterosyklisistä karboksyylihappojohdannaisista (kaava II, L = OH), kuten esimerkiksi kaavan II mukaisia metyyliestereitä (L = OCH₃)

35 käsittelemällä HCl-kaasun metanoliliuoksella, kaavan II

mukaisia imidatsolideja käsittelemällä karbonyylidi-imidatsolilla [L = 1-imidatsolyyli, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)], kaavan II mukaisia seka-anhydrideja reaktiolla $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$:n tai tosyylidikloridin kanssa trietyyliamiinin läsnäollessa inertissä liuottimessa, sekä myös aktivoimalla karboksyylihapot disykloheksyyli-karbodi-imidillä (DCC). Joukko sopivia menetelmiä kaavan II mukaisten aktivoitujen karboksyylihappojohdannaisten valmistamiseksi on teoksen J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. painos (John Wiley & Sons, 1985) sivulla 350 olevassa lähdekirjallisuuden luettelossa.

Kaavan II mukaisen aktivoituneen karboksyylihappojohdannaisten reaktio guanidiinin kanssa suoritetaan sinänsä tunnetulla tavalla proottisessa tai aproottisessa, poolisessa mutta inertissä orgaanisessa liuottimessa. Tällöin sopivaksi on osoittautunut suorittaa karboksyylihappometyyliesterin (II, L = OMe) reaktio guanidiinin kanssa metanolissa tai THF:ssä lämpötilassa $20\text{ }^\circ\text{C}$:n ja liuottimen kiehumispisteen välillä. Useimmat kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktiot guanidiinin kanssa suoritettiin edullisesti aproottisissa inerteissä liuottimissa, kuten THF:ssä, dimetoksietaanissa tai dioksaanissa. Kuitenkin kaavan II mukaisen yhdisteen ja guanidiinin välisessä reaktiossa voidaan myös käyttää liuottimena vettä.

Kun L = Cl, käytetään reaktiossa halogeenivetyhapon sitomiseen edullisesti happoa sitovaa ainetta, esim. ylimääräisen guanidiinin muodossa.

Osa kaavan II mukaisista perustana olevista heterosyklisistä karboksyylihappojohdannaisista on tunnettuja ja kirjallisuudessa kuvattuja. Kaavan II mukaiset ennestään tuntemattomat heterosykliset karboksyylihapot (L = OH) voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuin menetelmin.

Siten esimerkiksi 2-bentsimidatsolikarboksyylihappoja [kaava II, jossa $\text{R}(1) = -\text{COOH}$, X = N ja Y = $-\text{NR}(7)$], joista valmistetaan keksinnön mukaisia edullisia yhdis-

teitä, saadaan sinänsä tunnetulla tavalla hapettamalla vastaavia 2-hydroksimetyyli-bentsimidatsoleja kaliumperman-ganaatilla Bistrzyckin ja Przeworskin (Ber. 45, 3483 [1912]) menetelmällä.

- 5 Edullisiin kaavan I mukaisiin karbonyyliyguanidii-
neihin johtavia indoli-2-karboksyylihappoja saadaan esi-
merkiksi 2-nitrotolueeneista J. R. Johnsonin et al., J.
Am. Chem. Soc. 67, 423 (1945), kuvaamalla tavalla [katso
myös Noland ja Baude, Org. Synth. Coll. vol. 5, 567(1973)]
10 Fischer-indolisynteesillä palorypälehaposta ja fenyylihyd-
ratsonista. Edelleen eräs indoli-2-karboksyylihappojen
valmistusmenetelmä käsittää bromoformi- tai jodoformireak-
tion asetyyli-indolien kanssa, joita voidaan valmistaa
Rajurin et al., Synth. Commun. 22, 421-428 (1992) kuvaa-
15 malla tavalla. Valmistusmenetelmän 2-ketoaniliineista ovat
kuvanneet Jones et al. (J. Org. Chem. 37, 3622 [1972]).

- Lähtöaineina tietyllä tavalla substituoitujen in-
doli-2-karboksyylihappojen valmistamiseksi voi olla myös
itse indoli-2-karboksyylihappoja, joihin kirjallisuudesta
20 tunnetuilla substituutioreaktioilla helposti liitetään
substituentteja. Varsinkin näin voidaan suorittaa lukuisia
elektrofiilisiä substituutioreaktioita 3-asemaan, mutta
myös muihin asemiin. Esimerkiksi halogenoinnit voidaan
näin suorittaa Hal⁺-siirtäjän avulla helposti ja täydelli-
25 sellä saannolla. Typpi-atomiin 1-asemassa voidaan samoin
erittäin helposti suorittaa alkylointi- ja arylointi-reak-
tioita.

- Indoliini-2-karboksyylihappoja tai niiden estereitä
voidaan yleensä saada kirjallisuudesta tunnetulla tavalla
30 lähtöaineina olevista indoli-2-karboksyylihapoista tai
niiden estereistä pelkistämällä tai hydraamalla. Erityisen
edulliseksi osoittautui käsittely metallisella magnesi-
umilla metanolissa noudattaen menetelmää, jonka ovat kuvan-
neet In Kwon Youn, Gyu Hwan Yon, Chwang Siek Pak, Tetra-
35 hedron Letters 27 (1986) 2409-2410.

Bentsoyyyliguanidiinit I ovat yleensä heikkoja emäksiä, ja ne voivat sitoa happoa muodostaen suoloja. Happo-additiosuoloina tulevat kysymykseen kaikkien farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen suolat, esimerkiksi halogenidit, varsinkin hydrokloridit, laktaatit, sulfaatit, sitraatit, tartraatit, asetaatit, fosfaatit, sulfonihapposuolat kuten metyyylisulfonaatit, p-tolueenisulfonaatit jne.

Kaavan I mukaisia lääkeaineita sisältäviä lääkkeitä voidaan tällöin antaa lääkkeeksi suun kautta, ruuan-sulatuskanavan ulkopuolisesti, suonensisäisesti, peräsuolen kautta tai hengitysteitse, jolloin edullisin annostustapa riippuu kulloinkin sairauden ilmenemismuodosta. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan tällöin käyttää yksin tai yhdessä galeenisten apuaineiden kanssa, ja ne sopivat käytettäväksi sekä eläin- että ihmislääketieteessä.

Se, mitkä apuaineet sopivat haluttuun lääkekoostumukseen, on alan ammattihenkilölle tämän asiantuntemuksen perusteella selvää. Liuottimien, geelinmuodostajien, suppositoriperusmassojen, tabletointiapuaineiden ja muiden vaikuttavan aineen kantaja-aineiden ohella voidaan käyttää esimerkiksi antioksidantteja, dispergointiaineita, emulgointiaineita, vaahdonestoaineita, makua parantavia aineita, säilytysaineita, liuotusvälittäjiä tai väriaineita.

Suun kautta annettavaan käyttömuotoon aktiiviset yhdisteet sekoitetaan sopivien lisäaineiden kanssa, kuten kantaja-aineiden, stabilointiaineiden tai inerttien laimennusaineiden kanssa, ja muodostetaan tavallisin menetelmin sopiviksi valmistemuodoiksi, kuten tableteiksi, drageiksi, kovakapseleiksi, vesi-, alkoholi- tai öljyliuoksiksi. Inertteinä kantaja-aineina voidaan käyttää esim. arabikumia, magneesiaa, magnesiumkarbonaattia, kaliumfosfaattia, maitosokeria, glukosia tai tärkkelystä, varsinkin maissitärkkelystä. Valmistus voi tällöin tapahtua joko kuiva- tai kostearakeistamalla. Öljykantaja-aineina

tai -liuottimina tulevat kyseeseen esimerkiksi kasvi- tai eläinöljyt, kuten auringonkukkaöljy tai kalanmaksaöljy.

Ihonalaisesti tai suonensisäisesti annettaviksi aktiiviset yhdisteet muodostetaan liuoksiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi, haluttaessa käyttäen sopivia tavanomaisia apuaineita kuten liuotusvälittäjiä, emulgointiaineita tai muita apuaineita. Liuottimina tulevat esim. kysymykseen vesi, fysiologinen keittosuolaliuos tai alkoholit, esim. etanoli, propanoli, glyseroli, lisäksi myös sokeriliuokset, kuten glukoosi- tai mannitoliliuokset, tai myös erilaisten mainittujen liuottimien seokset.

Aerosolien tai suihkeiden muodossa annostettaviksi farmaseuttisiksi koostumuksiksi sopivat esimerkiksi kaavan I mukaisen vaikuttavan aineen liuokset, suspensiot tai emulsiot farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuottimessa, kuten varsinkin etanolissa tai vedessä tai tällaisten liuottimien seoksessa. Koostumus voi tarpeen mukaan sisältää vielä muita farmaseuttisia apuaineita, kuten tensidejä, emulgointiaineita ja stabilointiaineita sekä ponnekaasua. Tällainen valmiste sisältää vaikuttavaa ainetta tavallisesti konsentraationa noin 0,1 - 10, varsinkin 0,3 - 3 paino-%.

Lääkkeeksi annetun kaavan I mukaisen vaikuttavan aineen annos ja antamistiheys riippuvat käytettyjen yhdisteiden vaikutuksen vahvuudesta ja kestosta; lisäksi ne riippuvat käsiteltävästä sairaudesta, käsiteltävän nisäkkään sukupuolesta, iästä, painosta ja yksilöllisestä suhtautumisesta lääkintään. Noin 75 kg painavalla potilaalla kaavan I mukaisen yhdisteen päiväannos on keskimäärin vähintään 0,001 mg/kehonpaino-kg, edullisesti 0,01 mg/kg ja korkeintaan 10 mg/kg, edullisesti 1 mg/kg. Akuuteissa sairastumistapauksissa, kuten välittömästi sydäninfarktin tapahduttua, voi olla tarpeen antaa vielä suurempia annoksia ja ennen kaikkea useammin, esim. jopa 4 kerta-annosta päivässä. Varsinkin suonensisäisessä lääkeannossa,

kuten infarktipotilaalle teho-osastolla, voi olla tarpeen antaa lääkettä jopa 100 mg päivässä.

Esimerkit

Yleinen ohje I heterosyklisten asyyliguanidiinien
5 (I) valmistamiseksi heterosyklisistä karboksyyli-
hapoista (II, L = OH)

Kaavan II (L = OH) mukainen karboksyylihapo
(0,1 mol) liuotetaan tai suspendoidaan 60 ml:aan vedetöntä
tetrahydrofuraania (THF) ja siihen lisätään sitten 1,78 g
10 (0,011 mol) karbonyylidi-imidatsolia. 2 tunnin sekoittami-
sen jälkeen huoneenlämpötilassa reaktioluokseen lisätään
2,95 g (0,05 mol) guanidiinia. Yön yli sekoittamisen jäl-
keen THF tislataan pois alennetussa paineessa (kiertohaih-
dutin), jäännökseen lisätään vettä, pH-arvo säädetään 2 N
15 HCl:lla 6 - 7:ksi ja vastaava asyyliguanidiini (kaava I)
suodatetaan.

Näin saadut heterosykliset asyyliguanidiinit voi-
daan käsittelemällä kloorivetyhapon vesi- tai metanoli-
liuoksella tai muilla farmakologisesti hyväksyttävillä
20 hapoilla muuttaa vastaaviksi suoloiksi.

Yleinen ohje II heterosyklisten asyyliguanidiinien
(I) valmistamiseksi vastaavista karboksyylihapo-
estereistä (II, L = alkoksi tai fenoksi)

1 ekvivalentti vastaavaa kaavan II mukaista karbok-
syylihapoesteriä ja 5,0 ekvivalenttia guanidiinia liuote-
25 taan isopropanoliin tai suspendoidaan THF:iin ja reaktio-
seosta keitetään palautusjäähdyttäen kunnes reaktio on
täydellinen (ohutkerroskromatografiakontrolli) (reaktioai-
ka noin 2 - 8 tuntia). Liuotin tislataan pois alennetussa
30 paineessa (kiertohaihdutin), jäännös uutetaan etyyliase-
taattiin ja liuos pestään 3 kertaa kyllästetyllä NaHCO₃-
liuoksella.

Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla,
liuotin tislataan pois alennetussa paineessa ja jäännös

kromatografoidaan silikageelillä käyttäen sopivaa liuotinta.

Näin saatu vastaava kaavan I mukainen heterosyklinen asyyliguanidiini muutetaan vastaavaksi hydrokloridiksi analogisesti ohjeen I kanssa.

Noudattaen yleisiä ohjeita I ja II valmistettiin seuraavat keksinnön mukaiset yhdisteet:

Esimerkki 1:

2-bentsofuryylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 279 - 283 °C.

Esimerkki 2:

6-kloori-2-bentsofuryylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 272 - 274 °C.

Esimerkki 3:

7-metoksi-2-bentsofuryylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 266 °C.

Esimerkki 4:

7-bromi-4-hydroksi-3-bentsofuryylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 239 °C.

Esimerkki 5:

7-hydroksi-2-bentsofuryylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 243 - 244 °C.

Esimerkki 6:

5-dimetyyliaminometyyli-2-bentsofuryylikarbonyyliguanidiini-dihydrokloridi, sp. > 250 °C.

Esimerkki 7:

5,6-dikloori-2-bentsofuryylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. > 250 °C.

Esimerkki 8:

7-amino-2-bentsotiatsolyylikarbonyyliguanidiini-dihydrokloridi, sp. > 250 °C.

Esimerkki 9:

2-amino-6-bentsotiatsolyylikarbonyyliguanidiini-dihydrokloridi, sp. > 250 °C.

Esimerkki 10:

6-kloori-3-metoksibentso[b]tien-2-yylikarbonyyli-
guanidiini-hydrokloridi, sp. 202 °C.

Esimerkki 11:

5 Bentsotriatsol-5-yylikarbonyyliguanidiini-hydro-
kloridi, sp. 270 °C.

Esimerkki 12:

2-Bentsotiatsolyylikarbonyyliguanidiini-hydro-
kloridi, sp. 273 - 275 °C.

Esimerkki 13:

10 Bentso[b]tien-2-yylikarbonyyliguanidiini-hydro-
kloridi, sp. 296 - 298 °C.

Esimerkki 14:

15 2-kloori-5-metyyllibentso[b]tien-2-yylikarbonyyli-
guanidiini-hydrokloridi, sp. 221 - 222 °C.

Esimerkki 15:

5-nitrobentso[b]tien-2-yylikarbonyyliguanidiini-
hydrokloridi, sp. 285 °C.

Esimerkki 16:

20 5-aminobentso[b]tien-2-yylikarbonyyliguanidiini-
hydrokloridi, sp. 250 °C (hajoa).

Esimerkki 17:

1H-bentsimidatsol-5-yylikarbonyyliguanidiini-hydro-
kloridi, sp. 265 °C.

Esimerkki 18:

25 1-(2-klooribentsyyli)-1H-bentsimidatsol-5-yylikar-
bonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 265 °C.

Esimerkki 19:

30 1-(1-heksyyli)-1H-bentsimidatsol-5-yylikarbonyyli-
guanidiini-hydrokloridi, sp. 232 - 234 °C.

Esimerkki 20:

1-(2-klooribentsyyli)-2-hydroksi-1H-bentsimidatsol-
5-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 283 °C.

Esimerkki 21:

2-metyylitio-1H-bentsimidatsol-5-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 211 °C.

Esimerkki 22:

5 1-(2-klooribentsyyli)-2-metyylitio-1H-bentsimidatsol-5-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 220 °C.

Esimerkki 23:

10 1-(1-heksyyli)-2-hydroksi-1H-bentsimidatsol-5-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 227 - 229 °C.

Esimerkki 24:

6-[N-metyyli-N-(2-fenyylietyyli)sulfamoyyli]-1H-bentsimidatsol-4-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 205 °C.

Esimerkki 25:

15 1-metyyli-2-metyylitio-1H-bentsimidatsol-6-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 246 °C.

Esimerkki 26:

6-sulfamoyyli-1H-bentsimidatsol-4-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 223 °C.

Esimerkki 27:

2-(2-fenyylietyyli)-6-N-pyrrolidinosulfonyyli-1H-bentsimidatsol-4-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 192 °C (hajoa).

Esimerkki 28:

25 6-kloori-2-(2-fenyylietyyli)-1H-bentsimidatsol-4-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 262 - 264 °C.

Esimerkki 29:

6-N-pyrrolidino-1H-bentsimidatsol-4-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 200 - 202 °C (hajoa).

Esimerkki 30:

30 6-metyylisulfonyyli-2-(2-fenyylietyyli)-1H-bentsimidatsol-4-yylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 215 °C.

Esimerkki 31:

6-[N-metyyli-N-(2-fenyylietyyli)sulfamoyyli]-2-(2-fenyylietyyli)-1H-bentsimidatsol-4-yylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 130 °C.

5 **Esimerkki 32:**

2-bentsyyli-6-metyylisulfonyyli-1H-bentsimidatsol-4-yylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 215 °C.

Esimerkki 33:

5-kloori-1-metyyli-1H-bentsimidatsol-2-yylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 228 °C.

Esimerkki 34:

5,6-dikloori-1-metyyli-1H-bentsimidatsol-2-yylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 274 °C (hajoaa).

Esimerkki 35:

15 3-indolyylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 270 °C (hajoaa).

Esimerkki 36:

5-indolyylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 258 °C (hajoaa).

20 **Esimerkki 37:**

1-bentsyyli-3-indolyylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 256 °C (hajoaa).

Esimerkki 38:

25 4-indolyylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 270 °C (hajoaa).

Esimerkki 39:

1-metyyli-3-indolyylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 250 °C (hajoaa).

Esimerkki 40:

30 1-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)-3-indolyylikarbonyyliguanidini-dihydrokloridi, sp. 250 °C (hajoaa).

Esimerkki 41:

1-metyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidini-hydrokloridi, sp. 280 °C.

Esimerkki 42:

2-indolyylikarbonyylyguanidiini-hydrokloridi, sp.
310 - 312 °C.

Esimerkki 43:

5 5-kloori-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-hydro-
kloridi, sp. 317 - 320 °C.

Esimerkki 44:

5-metoksi-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-hydro-
kloridi, sp. 292 °C.

Esimerkki 45:

10 5-kloori-1-metyyli-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-
hydrokloridi, sp. 269 °C.

Esimerkki 46:

15 1-(3,4-diklooribentsyyli)-2-indolyylikarbonyylygua-
nidiini-hydrokloridi, sp. 195 °C.

Esimerkki 47:

1-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)-2-indolyylikarbo-
nyylyguanidiini-dihydrokloridi, sp. 255 °C (hajoa).

Esimerkki 48:

20 1-bentsyyli-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-hydro-
kloridi, sp. 229 °C.

Esimerkki 49:

1-etyyli-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-hydro-
kloridi, sp. 200 - 201 °C.

Esimerkki 50:

25 1-bentsyyli-5-kloori-2-indolyylikarbonyylyguanidii-
ni-hydrokloridi, sp. 198 °C.

Esimerkki 51:

30 5-kloori-1-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)-2-indolyy-
likarbonyylyguanidiini-dihydrokloridi, sp. 255 °C (ha-
joa).

Esimerkki 52:

5-kloori-1-etyyli-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-
hydrokloridi, sp. 255 °C.

Esimerkki 53:

5-kloori-1-propyyli-2-indolyylikarbonyylyguanidii-
ni-hydrokloridi, sp. 255 °C.

Esimerkki 54:

5 5-kloori-1-butyli-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-
hydrokloridi, sp. 222 °C.

Esimerkki 55:

5-hydroksi-1-metyyli-2-indolyylikarbonyylyguanidii-
ni-hydrokloridi, sp. 288 °C.

10 **Esimerkki 56:**

3,5-dikloori-1-(2-N,N-dimetyyliaminoetyyli)-2-indo-
lyylikarbonyylyguanidiini-dihydrokloridi, sp. 246 °C.

Esimerkki 57:

15 5-metoksi-1-metyyli-2-indolyylikarbonyylyguanidii-
ni-hydrokloridi, sp. 227 °C.

Esimerkki 58:

3-kloori-1-metyyli-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-
hydrokloridi, sp. 216 °C.

Esimerkki 59:

20 3-kloori-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-hydroklo-
ridi, sp. 222 °C.

Esimerkki 60:

3,5-dikloori-1-(4-pikolyyli)-2-indolyylikarbonyy-
lyguanidiini-dihydrokloridi, sp. 220 °C.

25 **Esimerkki 61:**

5-kloori-1-(4-pikolyyli)-2-indolyylikarbonyylygua-
nidiini-dihydrokloridi, sp. 287 °C.

Esimerkki 62:

30 5-kloori-1,3-dimetyyli-2-indolyylikarbonyylyguani-
diini-hydrokloridi, sp. 258 °C.

Esimerkki 63:

5,7-dikloori-1,3-dimetyyli-2-indolyylikarbonyyli-
guanidiini-hydrokloridi, sp. 307 °C.

Esimerkki 64:

4,6-dikloori-1,3-dimetyyli-2-indolyylikarbonyyli-
guanidiini-hydrokloridi, sp. 296 °C.

Esimerkki 65:

5 5-kloori-1-metyyli-3-fenyyli-2-indolyylikarbonyyli-
guanidiini-hydrokloridi, sp. 288 °C.

Esimerkki 66:

3-bromi-1-metyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-
hydrokloridi, sp. 208 - 210 °C.

10 **Esimerkki 67:**

5-fluori-1-metyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-
hydrokloridi, sp. 278 °C.

Esimerkki 68:

15 3,5-dikloori-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydro-
kloridi, sp. 208 - 210 °C.

Esimerkki 69:

3,5-dikloori-1-metyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 208 - 210 °C.

Esimerkki 70:

20 4,5,6-trikloori-1,3-dimetyyli-2-indolyylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi, sp. 307 °C.

Esimerkki 71:

2-(4-metoksifenyyli)bentsimidatsoli-5-karboksylihappoguanididi-metaanisulfonihapposuola, sp. 270 °C.

25 **Esimerkki 72:**

2-(4-trifluorimetyylifenyyli)bentsimidatsoli-5-karboksylihappoguanididi-metaanisulfonihapposuola, sp. 275 °C.

Esimerkki 73:

30 2-fenyylibentsimidatsoli-4-karboksylihappoguanididi, sp. 264 °C.

Esimerkki 74:

35 2-(4-fluorifenyyli)-1-metyylibentsimidatsoli-5-karboksylihappoguanididi-metaanisulfonihapposuola, sp. 252 °C.

Esimerkki 75:

2-(4-metyylifenyyli)bentsimidatsoli-5-karboksyyli-
happoguanididi-metaanisulfonihapposuola, sp. 285 °C.

Esimerkki 76:

5 2-(4-hydroksifenyyli)bentsimidatsoli-4-karboksyyli-
happoguanididi-metaanisulfonihapposuola, sp. 281 °C.

Esimerkki 77:

10 2-[4-(4-kloorifenoksi)fenyyli]bentsimidatsoli-5-
karboksyylihappoguanididi-metaanisulfonihapposuola, sp.
239 °C.

Esimerkki 78:

2-bentsyylibentsimidatsoli-5-karboksyylihappoguanidi-
didi-metaanisulfonihapposuola, sp. 210 °C.

Esimerkki 79:

15 2-undekyleenibentsimidatsoli-5-karboksyylihappogua-
nididi-metaanisulfonihapposuola, sp. 252 °C.

Esimerkki 80:

2-metyylibentsimidatsoli-5-karboksyylihappoguanidi-
di-metaanisulfonihapposuola, sp. 279 °C.

Esimerkki 81:

1-metyyli-2-fenyylibentsimidatsoli-5-karboksyyli-
happoguanididi-metaanisulfonihapposuola, hajoamispiste:
230 °C.

Esimerkki 82:

25 1-metyyli-2-(2-tienyyli)bentsimidatsoli-5-karbok-
syylihappoguanididi-metaanisulfonihapposuola, sp. 211 °C.

Esimerkki 83:

2-kloori-1-fenyyli-indoli-3-karboksyylihappoguanidi-
didi-metaanisulfonihapposuola, sp. 203 - 205 °C.

Esimerkki 84:

2-fenoksi-1-fenyyli-indoli-3-karboksyylihappoguanidi-
didi-metaanisulfonihapposuola, sp. 202 - 204 °C.

Esimerkki 85:

✓ 5-kloori-1-etyylibentsimidatsoli-2-karboksyylihappo-
35 guanididi-hydrokloridi, sp. 244 °C.

Esimerkki 86:

3-kloori-5-fluori-1-metyyli-indolyyli-2-karboksyyli-
happoguanididi-hydrokloridi, sp. 234 °C.

Esimerkki 87:

5 5-metoksi-1-fenyyli-indolyyli-2-karboksyylihap-
poguanididi-hydrokloridi, sp. 266 °C.

Esimerkki 88:

3-isopropyyli-5-metoksi-indolyyli-2-karboksyylihap-
poguanididi-hydrokloridi, sp. 210 °C.

10 **Esimerkki 89:**

5-kloori-3-fenyyli-2-indolyyli-2-karboksyylihap-
poguanididi-hydrokloridi, sp. 252 °C.

Esimerkki 90:

15 3,5-dimetoksi-1-metyyli-2-indolyyli-2-karboksyylihap-
poguanididi-metaanisulfonihapposuola, sp. 212 °C.

Esimerkki 91:

3-isopropyylioksi-5-metoksi-1-metyyli-2-indolyyli-
karboksyylihappoguanididi-metaanisulfonihapposuola,
sp. 248 °C.

20 **Esimerkki 92:**

5-kloori-3-fenyyli-2-indolyyli-2-karboksyylihap-
poguanididi-metaanisulfonihapposuola, sp. 240 °C.

Esimerkki 93:

25 5-kloori-1-fenyyli-2-indolyyli-2-karboksyylihap-
poguanididi-metaanisulfonihapposuola, hajoamispiste: 305 °C.

Esimerkki 94:

5-kloori-3-isopropyyli-2-indolyyli-2-karboksyylihap-
poguanididi-metaanisulfonihapposuola, hajoamispiste: 258 -
259 °C.

30 **Esimerkki 95:**

5-kloori-3-metoksi-1-metyyli-2-indolyyli-2-karboksyyli-
happoguanididi-metaanisulfonihapposuola, hajoamispiste:
234 °C.

Kohdassa a) saatua esterä kuumennettiin THF:ssa palautusjäähdyttäen guanidiinin (5 ekv) kanssa. Liuotin haihdutettiin vakuumissa, jäännös liuotettiin veteen ja uutettiin 3 kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin (MgSO_4) ja saatu guanididi muutettiin hydrokloridiksi lisäämällä HCl-metanoliliuosta. Kiinteä aine, sp. 162 - 170 °C.

Esimerkki 105

1-metyyli-(S)-indoliini-2-karboksyylihappoguanididi-hydrokloridi

Yhdiste valmistettiin analogisella tavalla (S)-indoliini-2-karboksyylihaposta. Kiinteä aine, sp. 162 °C.

Esimerkki 106

5-fluori-1-metyyli-indoliini-2-karboksyylihappoguanididi-hydrokloridi

a) 5-fluori-indoli-2-karboksyylihappometyyliesteri saatettiin reagoimaan kirjallisuudesta tunnetun ohjeen mukaisesti [In Kwon Youn, Gyu Hwan Yon, Chwang Siek Pak, Tetrahedron Letters 27 (1986) 2409-2410] magnesiumin kanssa metanolissa 5-fluori-indoliini-2-karboksyylihappometyyliesteriksi. Väritön öljy.

MS (ES): 196 (M+1).

b) Reaktiossa a) saatu indoliini-2-karboksyylihappoesteri N-metyloitiin DMF:ssa K_2CO_3 :lla ja metyylijodidilla. Standardijälkikäsittelyllä eristettiin N-metyyli-5-fluori-indoliini-2-karboksyylihappometyyliesteri. Väritön öljy.

MS(ES): 210 (M+1).

c) Reaktiossa b) saatua tuotetta kuumennettiin palautusjäähdyttäen guanidiinin (5 ekv) kanssa THF:ssa. Liuotin haihdutettiin vakuumissa, jäännös liuotettiin veteen ja uutettiin 3 kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin (MgSO_4) ja saatu guanididi muutettiin hydrokloridiksi lisäämällä HCl-metanoliliuosta. Punertava kiinteä aine, sp. 135 - 150 °C.

Esimerkki 96:

5-kloori-3-isopropyyli-1-metyyli-2-indolyylikarboksyylihappoguanididi-metaanisulfonihapposuola, hajoamispiste: 164 - 166 °C.

5 **Esimerkki 97:**

5-trifluorimetyyli-3-metyyli-2-indolyylikarboksyylihappoguanididi-hydrokloridi, hajoamispiste: 232 -236 °C.

Esimerkki 98:

10 5-trifluorimetyyli-1,3-dimetyyli-2-indolyylikarboksyylihappoguanididi-hydrokloridi, hajoamispiste: 219 - 223 °C.

Esimerkki 99:

5-bentsoyyli-1,3-dimetyyli-2-indolyylikarboksyylihappoguanididi-hydrokloridi, hajoamispiste: 270 - 273 °C.

15 **Esimerkki 100:**

5-sykloheksyyli-1,3-dimetyyli-2-indolyylikarboksyylihappoguanididi-hydrokloridi, sp. 191 - 194 °C.

Esimerkki 101:

20 1,3,5-trimetyyli-2-indolyylikarboksyylihappoguanididi-hydrokloridi, sp. 210 -212 °C.

Esimerkki 102:

1,3,4,6-tetrametyyli-2-indolyylikarboksyylihappoguanididi-hydrokloridi, hajoamispiste: 164 -171 °C.

Esimerkki 103:

25 5-metyylisulfonyyli-2-indolyylikarboksyylihappoguanididi-hydrokloridi, sp. 298 -305 °C.

Esimerkki 104:

1-metyyli-indoliini-2-karboksyylihappoguanididi-hydrokloridi

30 a) Indoliini-2-karboksyylihapo saatettiin reagoimaan DMF:ssa K_2CO_3 :n (2 ekv) ja metyylijodidin kanssa N-metyyli-indoliini-2-karboksyylihappometyyliesteriksi. Väritön öljy.

MS (ES): 192 (M+1).

Esimerkki 107

5-metoksi-1-metyyli-indoliini-2-karboksyylihappo-guanididi-hydrokloridi

Yhdiste valmistettiin analogisella tavalla. Punertava kiinteä aine, sp. 169 - 174 °C.

Samalla tavalla kuin esimerkeissä 104 - 107 kuvattiin indoli-2-karboksyylihappojohdannaisten muuttamiseksi vastaaviksi indoliini-johdannaisiksi voidaan myös kaikki muut indolikarboksyylihapot muuttaa vastaaviksi indoliini-johdannaisiksi.

Esimerkki 108

1-metyyli-indoli-2-karboksyylihappoguanididi

Yhdiste valmistetaan käsittelemällä 1-metyyli-indoli-2-karboksyylihappoguanididi-hydrokloridin (1,5 g) suspensiota 30 ml:ssa vettä NaHCO₃-vesiliuoksella. Värittömiä kiteitä, sp. 95 - 100 °C.

Lähtöaineiden

Esiasteiden valmistusmenetelmiä

A. 3-jodi-indoli-2-karboksyylihappo-johdannaisia saadaan esimerkiksi tiputtamalla huoneenlämpötilassa jodimonokloridin (0,02 mol) jääetikkahappoliuos indoli-2-karboksyylihappoesterin (0,02 mol) liuokseen tai suspensioon, sekoittamalla sitten 30 minuuttia 40 °C:ssa. Liuotuksen poistislaamisen jälkeen saatuun jäännökseen lisätään vettä ja kiteinen kiinteä aine suodatetaan.

5-kloori-3-jodi-indoli-2-karboksyylihappoetyyyliesteri: värittömiä kiteitä, sp. 190 - 194 °C.

3-jodi-indoli-2-karboksyylihappoetyyyliesteri: värittömiä kiteitä, sp. 127 - 131 °C.

5-bentsyylioksi-3-jodi-indoli-2-karboksyylihappoetyyyliesteri: värittömiä kiteitä, sp. 122 - 124 °C.

5-fluori-3-jodi-indoli-2-karboksyylihappoetyyyliesteri: värittömiä kiteitä, sp. 154 - 158 °C.

B. 3-bromi-indoli-2-karboksyylihappo-johdannaisia saadaan esimerkiksi tiputtamalla huoneenlämpötilassa bromin (0,05 mol) jääetikkahappoliuos indoli-2-karboksyyli-

happöesterin (0,05 mol) liuokseen tai suspensioon, sekoittamalla sitten 15 minuuttia 40 °C:ssa. Liuottimen poistislaamisen jälkeen saatuun jäännökseen lisätään vettä ja kiteinen kiinteä aine suodatetaan. 3-bromi-indoli-2-karboksyylihapoesteri puhdistetaan kiteyttämällä.

Esimerkki B1:

3-bromi-indoli-2-karboksyylihapoetyyliesteri: värittömiä kiteitä, sp. 143 - 144 °C.

Esimerkki B2:

3-bromi-5-kloori-indoli-2-karboksyylihapoetyyliesteri: värittömiä kiteitä, sp. 184 - 186 °C.

C. 3-kloori-indoli-2-karboksyylihapo-johdannaisia
saadaan esimerkiksi tiputtamalla huoneenlämpötilassa kloorisukkinimidin (0,05 mol) jääetikkahappoliuos indoli-2-karboksyylihapoesterin (0,05 mol) liuokseen tai suspensioon, sekoittamalla sitten 15 minuuttia 40 °C:ssa ja jatkamalla sekoittamista huoneenlämpötilassa. Liuottimen poistislaamisen jälkeen saatuun jäännökseen lisätään vettä ja pH säädetään 8:ksi kyllästetyllä NaHCO₃-vesiliuoksella. Kiteinen kiinteä aine suodatetaan ja 3-kloori-indoli-2-karboksyylihapoesteri puhdistetaan kiteyttämällä.

Esimerkki C1:

3,5-dikloori-indoli-2-karboksyylihapoetyyliesteri: värittömiä kiteitä, sp. 163 - 165 °C.

Esimerkki C2:

3-kloori-5-fluori-indoli-2-karboksyylihapoetyyliesteri: värittömiä kiteitä, sp. 138 - 141 °C.

Esimerkki C3:

3-bromi-5-kloori-indoli-2-karboksyylihapoetyyliesteri: kiteinen kiinteä aine, sp. 178 - 182 °C.

D. 2-indolikarbonyyli-johdannaisten 1-alkyloinnit
suoritetaan esimerkiksi keittämällä palautusjäähdyttään noin 5 - 8 tuntia seosta, joka sisältää 0,05 mol kulloinkin kyseessä olevaa indoli-2-karboksyylihapoesteriä, 0,06 mol alkylointiaainetta ja 0,015 mol hienojakoista

vedetöntä kaliumkarbonaattia 10 - 50 ml:ssa asetonia ja seuraamalla reaktionkulkua ohutkerroskromatografialla. Sitten liuotin tislataan pois, jäännös liuotetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla.

5 **Esimerkki D1:**

3-jodi-1-metyyli-indoli-2-karboksyylihap-poetyyli-
esteri:

Alkylointiaine: metyylijodidi;

ominaisuudet: vaaleankeltainen öljy.

10 **Esimerkki D2:**

5-kloori-3-jodi-1-metyyli-indoli-2-karboksyylihap-
poetyyliesteri:

Alkylointiaine: metyylijodidi;

ominaisuudet: väritön kiteinen aine, sp. 88 - 93 °C.

15 **Esimerkki D3:**

3-jodi-1-(2-dimetyyliaminoetyyli)indoli-2-karbok-
syylihap-poetyyliesteri:

Alkylointiaine: 2-dimetyyliaminoetyylikloridi-hydro-
kloridi;

20 ominaisuudet: vaaleankeltainen öljy.

Esimerkki D4:

3-jodi-1-(3,4-diklooribentsyyli)indoli-2-karboksyy-
lihap-poetyyliesteri:

Alkylointiaine: 3,4-diklooribentsyylikloridi;

25 ominaisuudet: vaaleankeltainen öljy.

Esimerkki D5:

5-kloori-1-etyyli-3-jodi-indoli-2-karboksyylihap-po-
etyyliesteri:

Alkylointiaine: etyylibromidi;

30 ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 56 -
59 °C.

Esimerkki D6:

5-kloori-3-jodi-1-propyyli-indoli-2-karboksyylihap-
poetyyliesteri:

35 Alkylointiaine: propyylijodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 77 - 84 °C.

Esimerkki D7:

1-butyyli-5-kloori-3-jodi-indoli-2-karboksyylimahapoetyyliesteri:

Alkylointiaine: butyylijodidi;

ominaisuudet: vaaleankeltainen öljy.

Esimerkki D8:

5-kloori-3-jodi-1-isopropyyli-indoli-2-karboksyylimahapoetyyliesteri:

Alkylointiaine: isopropyylijodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 162 - 166 °C.

Esimerkki D9:

5-bentsyylioksi-3-jodi-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimahapoetyyliesteri:

Alkylointiaine: metyylijodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, epätarkka sp. 90 - 105 °C.

20 **Esimerkki D10:**

5-fluori-3-jodi-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimahapoetyyliesteri:

Alkylointiaine: metyylijodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, epätarkka sp. 76 - 79 °C.

Esimerkki D11:

3,5-dikloori-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimahapoetyyliesteri:

Alkylointiaine: metyylijodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, epätarkka sp. 54 - 56 °C.

Esimerkki D12:

3,5-dikloori-1-(2-dimetyyliaminoetyyli)indoli-2-karboksyylimahapoetyyliesteri:

Alkylointiaine: 2-dimetyyliaminoetyylikloridi-hydrokloridi;

ominaisuudet: öljy.

Esimerkki D13:

5 3,5-dikloori-1-(4-pikolyyli)indoli-2-karboksyylihapoetyyliesteri:

Alkylointiaine: 4-pikolyylikloridi-hydrokloridi;

ominaisuudet: sp. 100 - 103 °C.

Esimerkki D14:

10 5-kloori-3-jodi-1-(4-pikolyyli)indoli-2-karboksyylihapoetyyliesteri:

Alkylointiaine: 4-pikolyylikloridi-hydrokloridi;

ominaisuudet: sp. 127 - 129 °C.

Esimerkki D15:

15 2-asetyyli-5-kloori-1,3-dimetyyli-indoli:

Alkylointiaine: metyylijodidi;

ominaisuudet: sp. 88 °C.

Esimerkki D16:

2-asetyyli-5-kloori-1-metyyli-3-fenyyli-indoli:

20 Alkylointiaine: metyylijodidi;

ominaisuudet: sp. 89 - 91 °C.

Esimerkki D17:

2-asetyyli-5,7-dikloori-1,3-dimetyyli-indoli:

Alkylointiaine: metyylijodidi;

25 ominaisuudet: sp. 105 - 108 °C.

Esimerkki D18:

2-asetyyli-4,6-dikloori-1,3-dimetyyli-indoli:

Alkylointiaine: metyylijodidi;

ominaisuudet: sp. 115 - 118 °C.

30 **Esimerkki D19:**

2-asetyyli-4,5,6-trikloori-1,3-dimetyyli-indoli:

Alkylointiaine: metyylijodidi;

ominaisuudet: sp. 129 °C.

Esimerkki D20:

5-fluori-3-kloori-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimetodyyliesteri:

Alkylintiaine: metyylimodidi;

5 ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, epätarkka
sp. 65 - 69 °C.

Esimerkki D21:

5-kloori-3-fenyylimulfonyyli-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimetodyyliesteri metyloimalla 5-kloori-3-fenyylimulfonyyli-indoli-2-karboksyylimetodyyli.

Alkylintiaine: metyylimodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 192 -
196 °C.

Esimerkki D22:

15 3-bromi-5-kloori-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimetodyyliesteri:

Alkylintiaine: metyylimodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 60 -
63 °C.

Esimerkki D23:

2-asetyyli-5-isopropyli-1,3-dimetyyli-indoli:

Alkylintiaine: metyylimodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 74 -
77 °C.

Esimerkki D23:

2-asetyyli-5-bentsoyli-1,3-dimetyyli-indoli:

Alkylintiaine: metyylimodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 113 °C.

Esimerkki D24:

30 2-asetyyli-5-bentsoyli-1,3,5-trimetyyli-indoli:

Alkylintiaine: metyylimodidi;

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 175 °C.

E. 1-alkyylikarboksyylimahppo-johdannaisten valmistus dehalogenoivalla hydrauksella

Dehalogenoiva hydraus suoritettiin edullisesti 3-jodi- tai 3-bromi-2-karboksyylimahppo-johdannaisille:

- 5 3-halogeni-indoli-2-karboksyylimahppoesteri (0,005 mol) hydrattiin metanolissa 10-%:isen Pd/C-katalysaattorin (300 mg) läsnäollessa ravistelemalla huoneenlämpötilassa kunnes saavutettiin teoreettinen vedyn sitoutuminen, liuotin tislattiin pois ja jäännökseen lisättiin vettä.

10 **Esimerkki E1:**

5-kloori-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimahppoetyyli-esteri,

ominaisuudet: väritön kiteinen aine, sp. 68 - 72 °C.

Esimerkki E2:

- 15 1-(2-dimetyyliaminoetyyli)indoli-2-karboksyylimahppoetyyli-esteri,

ominaisuudet: vaaleankeltainen öljy.

Esimerkki E3:

- 20 1-(3,4-diklooribentsyyli)indoli-2-karboksyylimahppoetyyli-esteri,

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 88 - 92 °C.

Esimerkki E4:

- 25 5-kloori-1-etyyli-indoli-2-karboksyylimahppoetyyli-esteri,

ominaisuudet: väritön kiteinen aine, sp. 53 - 56 °C.

Esimerkki E5:

- 30 1-isopropyli-5-kloori-indoli-2-karboksyylimahppoetyyli-esteri,

ominaisuudet: väritön kiteinen aine, sp. 151 - 155 °C.

Esimerkki E6:

- 5-kloori-1-propyyli-indoli-2-karboksyylimahppoetyyli-esteri,

ominaisuudet: väritön kiteinen aine, sp. 49 - 54 °C.

Esimerkki E7:

1-butyyli-5-kloori-indoli-2-karboksyylihappoetyyli-
esteri,

ominaisuudet: öljy.

5 **Esimerkki E8:**

5-bentsyylioksi-1-metyyli-indoli-2-karboksyylihappo-
poetyyliesteri,

ominaisuudet: väritön kiteinen aine, sp. 120 - 127 °C.

Esimerkki E9:

10 5-fluori-1-metyyli-indoli-2-karboksyylihappoetyyli-
esteri,

ominaisuudet: väritön kiteinen aine, sp. 68 - 69 °C.

Esimerkki E10:

15 5-kloori-1-(4-pikolyyli)indoli-2-karboksyylihappo-
etyyliesteri,

ominaisuudet: sp. 76 - 78 °C.

F. Indoli-2-karboksyylihappoesterien hydrolyysi

Hydrolyysi suoritetaan esimerkiksi kuumentamalla
indoli-2-karboksyylihappoesteriä veden ja metanolin seok-
20 sessa NaOH:n (noin 3 mol) kanssa kunnes suspensio on
liuennut. Jatkokäsittely suoritetaan tekemällä reaktioseos
happameksi 2 N kloorivetyhapolla pH-arvoon 1 - 2 ja uutta-
malla tai kiteyttämällä.

Esimerkki F1:

25 5-kloori-1-metyyli-indoli-2-karboksyylihappo,
ominaisuudet: hajoaa 236 - 239 °C:ssa.

Esimerkki F2:

1-(2-dimetyyliaminoetyyli)indoli-2-karboksyylihappo,
30 vihje: eristetään kiteyttämällä vähäisestä vesimäärästä

sisäisenä suolana pH-arvossa 4 - 5;

ominaisuudet: väritön, kiteinen aine, sp. 214 - 216 °C.

Esimerkki F3:

1-(3,4-diklooribentsyyli)indoli-2-karboksyylimahppo,
ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 152 -
155 °C.

5

Esimerkki F4:

5-kloori-1-etyyli-indoli-2-karboksyylimahppo,
ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 194 -
200 °C.

Esimerkki F5:

10

5-kloori-1-propyyli-indoli-2-karboksyylimahppo,
ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 152 -
154 °C.

Esimerkki F6:

15

1-butyli-5-kloori-indoli-2-karboksyylimahppo,
ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 175 °C.

Esimerkki F7:

20

5-bentsyylioksi-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimahppo,
ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 218 -
222 °C.

Esimerkki F8:

5-fluori-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimahppo,
ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 227 °C.

Esimerkki F9:

25

3,5-dikloori-indoli-2-karboksyylimahppo,
ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 235 -
240 °C.

Esimerkki F10:

30

3,5-dikloori-1-metyyli-indoli-2-karboksyylimahppo,
ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 250 -
252 °C.

Esimerkki F11:

3,5-dikloori-1-(2-dimetyyliaminoetyyli)indoli-2-
karboksyylimahppo,

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 243 - 246 °C.

Esimerkki F12:

5-metoksi-1-metyyli-indoli-2-karboksyylihappo,

5 ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 211 - 214 °C.

Esimerkki F13:

3,5-dikloori-1-(4-pikolyyli)indoli-2-karboksyylihappo,

10 ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 228 - 232 °C.

Esimerkki F14:

5-kloori-1-(4-pikolyyli)indoli-2-karboksyylihappo,

ominaisuudet: sp. 288 - 290 °C.

15 **Esimerkki F15:**

3-kloori-5-fluori-1-metyyli-indoli-2-karboksyylihappo,

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 222 - 225 °C.

20 **Esimerkki F16:**

3-isopropyyli-5-metoksi-indoli-2-karboksyylihappo.

Kiteinen kiinteä aine, sp. 156 - 158 °C.

Esimerkki F17:

25 5-kloori-3-fenyylisulfonyyli-1-metyyli-indoli-2-karboksyylihappo,

ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 238 - 241 °C.

Esimerkki F18:

3-jodi-indoli-2-karboksyylihappo,

30 ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 177 - 179 °C.

Esimerkki F19:

3-jodi-1-metyyli-indoli-2-karboksyylihappo,

35 ominaisuudet: väritön, kiteinen kiinteä aine, sp. 177 - 179 °C (hajooa).

G. Alkaanidioni-monofenyylihydratsonien valmistus

Yleinen synteesiohje:

NaOH:n (0,127 mol) liuos 20 ml:ssa vettä lisätään sekoittaen β -ketokarboksyylihappoesterin (0,103 mol) liuokseen 25 ml:ssa etanolia ja sekoittamista jatketaan 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Sitten lisätään 200 ml vettä, sekoitetaan edelleen 4 tuntia huoneenlämpötilassa ja seos uutetaan noin 50 - 100 ml:lla dietyylieetteriä.

Näin valmistettuun vesifaasiin kaadetaan annoksittain jääkylmää diatsoniumsuolaliuosta, joka on valmistettu seuraavasti:

Aniliinikomponenttiin (0,1 mol) lisätään 150 ml 18-%:ista kloorivetyhappoa ja seosta lämmitetään, jolloin useimmiten syntyy paksu kidesuspensio. Jäähdytyneeseen seokseen tiputetaan hyvin sekoittaen natriumnitriitin (1 mol) liuos nestepinnan alle siten, että lämpötila pysyy 0 - 5 °C:ssa ja sekoittamista jatketaan lisäyksen päätyttyä vielä 10 minuuttia. Näin saatu, enimmäkseen kirkas diatsoniumsuolaliuos kaadetaan annoksittain β -ketokarboksyylihappoesterin alkaliseen liuokseen. Sitten lisätään noin 300 ml vettä, pH säädetään 5:ksi lisäämällä natriumaseptaattia ja kiteinen sakka suodatetaan tai öljymäiset sakat uutetaan etyyliasetaatilla.

Esimerkki G1:

Aniliini: 4-kloorianiliini, β -ketoesteri: 2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri
Lopputuote: 2,3-pentaanidioni-3-N-(4-kloorifenyyli)hydratsoni, sp. 153 - 157 °C.

Esimerkki G2:

Aniliini: 4-kloorianiliini, β -ketoesteri: 2-bent-syyliasetetikkahappoetyyliesteri
Lopputuote: 1-fenyylibutaani-2,3-dioni-3-N-(4-kloorifenyyli)hydratsoni, sp. 98 - 104 °C.

Esimerkki G3:

Aniliini: 3,5-dikloorianiliini, β -ketoesteri:
 2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri
 Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(3,5-dikloorifenyyli)hyd-
 5 ratsoni, sp. 175 °C.

Esimerkki G4:

Aniliini: 2,4-dikloorianiliini, β -ketoesteri:
 2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri
 Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(2,4-dikloorifenyyli)hyd-
 10 ratsoni, sp. 48 - 53 °C.

Esimerkki G5:

Aniliini: 2,3,4-trikloorianiliini, β -ketoesteri:
 2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri
 Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(2,3,4-trikloorifenyyli)-
 15 hydratsoni, sp. 214 - 218 °C.

Esimerkki G6:

Aniliini: 4-isopropyylianiliini, β -ketoesteri:
 2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri
 Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(4-isopropyylifenylyli)hyd-
 20 ratsoni, sp. 214 - 218 °C.

Esimerkki G7:

Aniliini: 4-aminobentsofenoni, β -ketoesteri:
 2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri
 Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(4-bentsoyylifenylyli)hyd-
 25 ratsoni, sp. 114 - 118 °C.

Esimerkki G8:

Aniliini: p-toluidiini, β -ketoesteri: 2-etyyliaset-
 etikkahappoetyyliesteri
 Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(4-metyyylifenylyli)hydratso-
 30 ni, sp. 136 °C (hajoa).

Esimerkki G9:

Aniliini: 3,5-dimetyyllianiliini, β -ketoesteri:
 2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri
 Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(3,5-dimetyyllifenyyli)hyd-
 35 ratsoni, sp. 122 °C (hajoa).

Esimerkki G10:

Aniliini: 4-trifluorimetyylianiiliini, β -ketoesteri:
2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri

Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(4-trifluorimetyylifenyyli)hydratsoni, sp. 120 °C.

Esimerkki G11:

Aniliini: 3,5-bis-trifluorimetyylianiiliini, β -ketoesteri: 2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri

Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(3,5-bis-trifluorimetyylifenyyli)hydratsoni, sp. ulottuu 110 °C:sta 160 °C:seen.

Esimerkki G12:

Aniliini: 4-sykloheksyylianiiliini, β -ketoesteri: 2-etyyliasetetikkahappoetyyliesteri

Lopputuote: 2,3-pentadioni-3-N-(4-sykloheksyylifenyli)hydratsoni, sp. 107 °C.

H. 2-asetyyli-indoli-johdannaisten valmistus fenyylihydratsonien (G) happamalla syklistoinnilla
(Rajur'in et al., Synthetic Commun. (1992) 22, 421-428, synteesin muunnos)

Yleinen synteesiohje:

Fenyylihydratsoni (katso G) (0,02 mol) liuotetaan 70 ml:aan trifluorietikkahappoa, liuokseen lisätään joitakin tippoja trifluorimetaanisulfonihappoa ja sitten keitetään palautujäähdyttäen 5 - 10 tuntia seuraten reaktiokulkua ohutkerroskromatografian avulla. Liuotin tislataan pois, useimmiten tummaan jäännökseen lisätään vettä ja kiteinen sakka suodatetaan.

Esimerkki H1:

2-asetyyli-5-kloori-3-metyyli-indoli,
sp. 172 - 176 °C.

Esimerkki H2:

2-asetyyli-5-kloori-3-fenyyli-indoli, sp. 124 °C.

Esimerkki H3:

2-asetyyli-4,6-dikloori-3-metyyli-indoli,
sp. 178 °C (pienestä määrästä etanolia).

Esimerkki H4:

2-asetyyli-5,7-dikloori-3-metyyli-indoli, sp. 165 - 168 °C.

Esimerkki H5:

5 2-asetyyli-4,5,6-trikloori-3-metyyli-indoli, pitkä sulamisväli 188 - 202 °C.

Esimerkki H6:

2-asetyyli-5-isopropyyli-3-metyyli-indoli, sp. 174 - 177 °C.

10 **Esimerkki H7:**

2-asetyyli-5-bentsoyyli-3-metyyli-indoli, sp. 158 - 164 °C.

Esimerkki H8:

15 2-asetyyli-3,5-dimetyyli-indoli metyloitiin 1-ase-
maan eristämättä.

Esimerkki H9:

2-asetyyli-3,4,6-trimetyyli-indoli, sp. 156 °C:sta alkaen.

Esimerkki H10:

20 2-asetyyli-5-trifluorimetyyli-3-metyyli-indoli, sp. 246 °C:sta alkaen.

Esimerkki H11:

2-asetyyli-5-sykloheksyyli-3-metyyli-indoli, sp. 209 - 212 °C:sta alkaen.

25 **Esimerkki H12:**

2-asetyyli-5-trifluorimetyyli-3-metyyli-indoli, sp. 314 °C:sta alkaen.

**I. Indoli-2-karboksyylihappo-johdannaisten valmis-
tus 2-asetyyli-indoli-johdannaisista**

30 **Yleinen synteesiohje:**

Natriumhydroksidin (12,5 g, 0,314 mol) liuokseen vedessä (120 ml) tiputetaan hitaasti bromia (12,5 g, 0,079 mol) pitäen reaktiolämpötila 0 °C:n ja -5 °C:n välillä, sitten lisätään 100 ml jäähdytettyä dioksaania (14 °C).

Liuos tiputetaan nyt hitaasti 2-asetyyli-indolin (0,0242 mol) jäädytettyn liuokseen siten, että reaktiolämpötila pysyy 10 - 15 °C:ssa.

5 Sekoittamista jatketaan 4 tuntia 15 - 20 °C:ssa, sitten lisätään natriumsulfiitin (0,033 mol) liuos vedessä (40 ml). Reaktioseosta keitetään palautusjäädyttären 30 minuuttia, ja jäähtyneeseen seokseen lisätään 30 - 40 ml väkevää kloorivetyhappoa. Seos jäädytetään jäähauteessa ja kiteet suodatetaan.

10 **Esimerkki I/1:**

5-kloori-1,3-dimetyyli-indoli-2-karboksyylihappo, sp. 244 - 247 °C.

Esimerkki I/2:

15 5,7-dikloori-1,3-dimetyyli-indoli-2-karboksyylihappo, sp. 228 - 232 °C.

Esimerkki I/3:

4,6-dikloori-1,3-dimetyyli-indoli-2-karboksyylihappo, sp. 212 °C.

Esimerkki I/4:

20 5-kloori-1-metyyli-3-fenyyli-indoli-2-karboksyylihappo, sp. 218 - 220 °C.

Esimerkki I/5:

4,5,6-trikloori-1,3-dimetyyli-indoli-2-karboksyylihappo, sp. 232 - 237 °C (hajooa).

25 **Esimerkki I/6:**

5-bentsoyyli-1-metyyli-1,3-dimetyyli-indoli-2-karboksyylihappo, sp. 238 - 240 °C.

Muita esiasteita

Muita esiasteita 1:

30 3-isopropyyli-5-metoksi-indoli-2-karboksyylihappo-etyyliesteri

4-metoksifenyylihydratsiini-hydrokloridi (0,01 mol) saatetaan reagoimaan 4-metyyli-2-ketovaleriaanahappoetyyliesterin kanssa kiehuvaassa vedettömässä etanolissa (keittoaika: 18 tuntia), sitten liuotin haihdutetaan, jäännös

laimennetaan vedellä ja uutetaan etyyliasetaatilla, orgaaninen faasi pestään NaCl-vesiliuoksella, kuivataan ja liuotin tislataan pois. Kiteyttämällä n-heptaanista saadaan värittömiä kiteitä, sp. 83 - 90 °C.

5 **Muita esiasteita 2: (indolin Ullmann-arylointi):**

Indoli-2-karboksyylimahon (0,015 mol), vedettömän dimetyyliformamidin (50 ml), bromibentseenin (0,0165 mol), Cu(II)oksidin (0,5 g) ja KOH:n (0,032 g) seosta keitetään 5 tuntia palautusjäähdyttäen ja sekoittaen argonkehässä. 10 Tumma suspensio kaadetaan jääveteen, sitä sekoitetaan 30 minuuttia, seos suodatetaan kirkastuskerroksen tai aktiivihiilikerroksen lävitse ja suodosta käsitellään vielä kerran aktiivihiilellä. Aktiivihiili suodatetaan ja haluttu happo saostetaan tekemällä suodos happameksi pH-arvoon 15 1 - 2 väkevällä kloorivetyhapolla, happo suodatetaan, pestään useita kertoja vedellä ja kuivataan.

Muita esiasteita 2a:

5-metoksi-1-fenyyli-indoli-2-karboksyylimahpo, värittömiä kiteitä, sp. 194 - 197 °C.

20 **Farmakologiset tiedot:**

Na⁺/H⁺-exchangerin esto kaniinin punasoluissa

Valkoiset Uuden Seelannin kaniinit (Ivanovas) saivat 2 % kolestrolia sisältävää standardirehua 6 viikkoa Na⁺/H⁺-vaihdon aktivoimiseksi, jotta siten Na⁺-sisäänvirtaus 25 punasoluihin Na⁺/H⁺-vaihdon avulla voitaisiin määrittää liekkifotometrisesti. Verinäytteet otettiin korvavaltimoista ja tehtiin hyytymättömiksi kalium-hepariinilla (25 IE). Osa jokaisesta näytteestä käytettiin hematokriitin kaksoismääritykseen linkoamalla. Punasolujen alikvootteja (100 µl) käytettiin punasolujen Na⁺-lähtöpitoisuuden 30 määrittämiseen.

Amiloridi-herkän natrium-sisäänvirtauksen määrittämiseksi jokaista verinäytettä (100 µl) inkuboitiin 5 ml:ssa yliosmoottista suola-sokeri-väliainetta (mmol/l: 35 140 NaCl, 3 KCl, 150 sakkaroosia, 0,1 oubaiinia, 20 tris-

hydroksimetyyliaminometaania) pH-arvossa 7,4 37 °C:ssa. Punasolut pestiin sitten 3 kertaa jääkylmällä MgCl_2 -ouabaiini-liuoksella (mmol/l: 112 MgCl_2 , 0,1 ouabaiinia) ja hemolysoitiin tislattuun veteen (2,0 ml). Solujen sisältämä

5

natriumpitoisuus määritettiin liekkifotometrisesti.

Na^+ -nettosisäänvirtaus laskettiin punasolujen Na^+ -lähtöarvojen ja inkuboinnin jälkeen saatujen arvojen erotuksesta. Amiloridilla estettävissä oleva Na^+ -sisäänvirtaus (3×10^{-4}) saatiin punasolujen Na^+ -pitoisuuksien erotuksesta

10

inkuboinnin jälkeen amiloridin kanssa ja ilman amiloridia. Tällä menetelmällä määritettiin myös keksinnön mukaisten yhdisteiden estovaikutus.

Tulokset:

Na^+/H^+ -vaihdon estyminen:

15

20

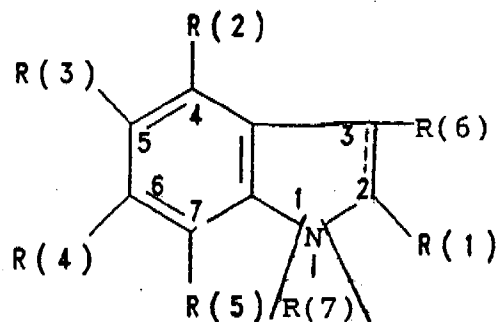
25

30

Esim.	IC_{50} mol/l
52	4×10^{-8}
53	5×10^{-8}
54	2×10^{-7}
61	3×10^{-7}
69	5×10^{-8}
86	3×10^{-8}
104	2×10^{-7}
106	5×10^{-8}

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisten, terapeuttisesti
käyttökelpoisten indolyylikarbonyyliguanidiiniyhdisteiden
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmis-
tamiseksi,



(I)

jossa

katkoviiva tarkoittaa mahdollista sidosta,

yksi substituentaista R(1) - R(6) on $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ -ryhmä,
ja muut substituentaista R(1) - R(6) valitaan seuraavista:

R(1) on vety tai fenoksi;

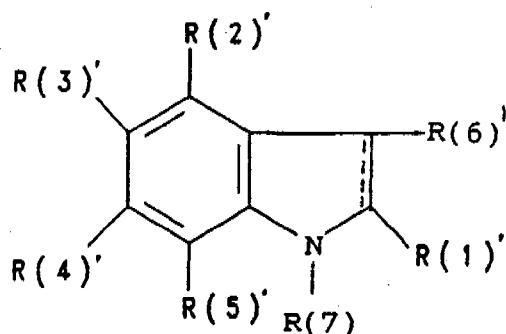
R(2), R(4) ja R(5) on valittu ryhmästä vety, Cl ja CH_3 ;

R(3) on valittu ryhmästä vety, F, CF_3 , OCH_3 , OH ja SO_2CH_3 ;

R(6) on valittu ryhmästä vety, Cl, Br, (C_1-C_4) alkyyli, OCH_3
ja fenyyli;

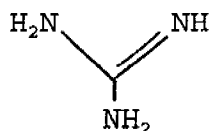
R(7) on valittu ryhmästä vety, (C_1-C_4) alkyyli, fenyyli,
bentsyyli, dimetyyliaminoetyyli ja pikolyyli;

tunnetaan siitä, että yhdiste, jonka kaava on II



(II)

jossa katkoviiva ja R(7) merkitsevät samaa kuin edellä, ja yksi substituentista R(1)'-R(6)' on -CO-L -ryhmä ja L on helposti nukleofiilisesti substituotavissa oleva poistuva ryhmä, joka on valittu ryhmästä metoksi, fenoksi, fenyylitio, metyyliitio, 2-pyridyyliitio, imidatsolyyli, -OCOO-etyyli, -O-SO₂-tolyyli ja -O-C(=N-sykloheksyyli)-(NH-sykloheksyyli), ja muut substituentista R(1)'-R(6)' merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan guanidiinin



15 kanssa, ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan farmaseut-
ti- sesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-1-metyyli-2-
indolylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 5-kloori-1-etyyli-2-
indolylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 3-kloori-1-metyyli-2-
25 indolylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 3,5-dikloori-1-met-
yyli-2-indolylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
30 n e t t u siitä, että valmistetaan 5-fluori-1-metyyli-2-
indolylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 3-kloori-5-fluori-1-
metyyli-2-indolylikarbonyyliguanidiini-hydrokloridi.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 4,6-dikloori-1,3-
dimetyyli-2-indolyylikarbonyylyguanidiini-hydrokloridi.

5 n e t t u siitä, että valmistetaan 2-fenoksi-1-fenyyli-
indoli-3-karboksyylihappoguanididimetaanisulfonihap-
posuola.

10 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 2-kloori-1-
fenyyli-indoli-3-karboksyylihappoguanididimetaanisul-
fonihapposuola.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-metyyli-in-
doliini-2-karboksyylihappoguanididi-hydrokloridi.

15 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 5-fluori-1-
metyyli-indoliini-2-karboksyylihappoguanididi-hydro-
kloridi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI - C - 76073 , C07D 209/42

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

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

EP - A-416499, CORD 295/191

WO - 93/04048, CORD 241/26

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

19/4-01

L. Helle

Allekirjoitus