(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 811889 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 811889

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^4)
C07D209/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.06.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.06.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **19.12.1981**

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

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

18.06.1980 GB 8019948

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **May & Baker Limited,** Dagenham Essex, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Ashton, Michael John,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 • **Bridge, Andrew William,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
3 • **Chapman, Robert Frederick,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
4 • **Fenton, Garry,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
5 • **Loveless, Anthony Howard,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
6 • **Riddell, David,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten indoli- ja indoliinijohdannaisten valmistamiseksi.

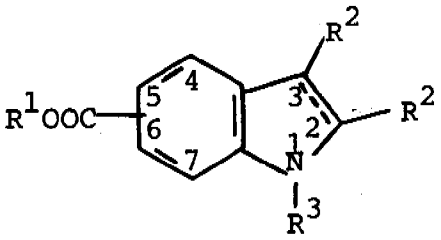
Förfarande för framställning av farmakologiskt aktiva indol- och indolinderivat.

korj. s. 35, 42, 53, 60, 65, 76
79, 82, 91, 98, 101, 102
106

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten indoli- ja indoliinijohdannaisten valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten indoli- ja indoliinijohdannaisten valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiset indoli- ja indoliinijohdannaiset ovat sellaisia yhdisteitä, joilla on yleinen kaava



I

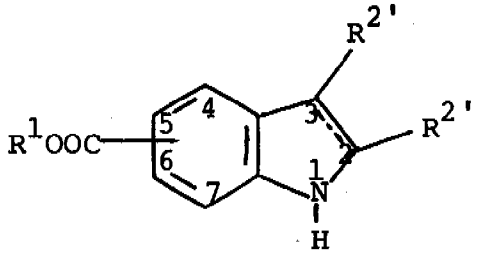
jossa kaavassa ---- tarkoittaa kaksoisidosta tai hiiliatomien välillä olevaa yksinkertaista sidosta, R^1 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia (jotka voivat olla substituoituja yhdellä tai useammalla hydroksiryhmällä) tai edullisesti vetyatomi, ja yksi tai useampi ryhmistä R^2 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24, edullisesti 7-20, hiiliatomia, ja toinen ryhmä R^2 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-24 hiiliatomia (edullisesti suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia), tai edullisesti vetyatomi, ja R^3 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, tai edullisesti vetyatomi, ja näiden farmaseuttisesti sopivat suolat.

Kun R^1 on alkyyli- tai substituoitu alkyyliryhmä, se voi olla esimerkiksi metyyli-, etyyli-, butyyli- tai 2,3-dihydroksi-prop-1-yyliryhmä.

Ryhmä R^1OOC on kiinnittynyt indoli- tai indoliini-rengasjärjestelmän 4 tai 7 tai edullisesti 5 tai 6 asemaan.

Kun jokin ryhmistä R^2 on vetyatomi tai suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia (edullisesti metyyliryhmä), on se edullisesti kiinnittynyt indoli- tai indoliini-rengasjärjestelmän 3 asemaan.

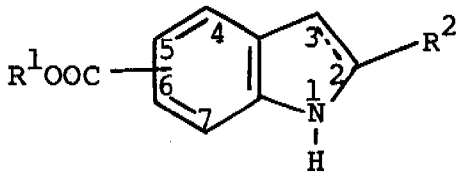
Edullisia keksinnön mukaisia indoli- tai indoliinijohdannaisia ovat sellaiset yhdisteet, joilla on yleinen kaava



II

jossa kaavassa ——— on kaksoissidos tai yksinkertainen sidos hiiliatomin välillä, R^1 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia (esim. metyyli, etyyli tai butyyli), tai tarkemmin sanoen vetyatomi, ja yksi ryhmistä $R^{2'}$ on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24, edullisesti 7-20 hiiliatomia, ja toinen ryhmä $R^{2'}$ on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-24 hiiliatomia (edullisesti sen ollessa 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä on se kiinnittyneenä indoli- tai indoliini-rengasjärjestelmän 3-asemaan), ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti sopivat suolat.

Muita edullisia keksinnön mukaisia indoli- tai indoliinijohdannaisia ovat sellaiset yhdisteet, joilla on yleinen kaava



III

jossa kaavassa ---- on kaksoissidos tai hiiliatomien välinen yksinkertainen sidos, R^1 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia (esim. metyyli, etyyli tai butyyli) tai erikoisesti vetyatomi, ja R^2 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24, edullisesti 7-20, hiiliatomia, ja näiden yhdisteiden farmaseuttisesti sopivat suolat.

Yleisissä kaavoissa II ja III esitetty ryhmä R^1OOC- on kiinnittynyt indoli- tai indoliinirengasjärjestelmän 5- tai 6-asemaan.

Alan asiantuntijalle on selvää, että kun ---- on yksinkertainen sidos hiiliatomien välillä ja yksi ryhmistä R^2 on vetyatomi, voivat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyä optisesti isomeerisissä muodoissa. Alan asiantuntijalle on edelleen selvää, että kun merkintä ==== on kaksoissidos hiiliatomien välillä ja molemmat ryhmät R^2 ovat alkyyliryhmiä, voivat yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet esiintyä optisesti isomeerisissä muodoissa ja myös diastereoisomeereinä. Lisäksi määrätyissä tapauksissa substituentit R^1, R^2 ja R^3 edistävät optista isomerismiä. Kaikki nämä muodot kuuluvat keksinnön piiriin.

Termillä "farmaseuttisesti sopiva suola", kysymyksen ollessa yleisen kaavan I mukaisista yhdisteistä, tarkoitetaan suolaa, joka on muodostettu reaktion avulla hapon kanssa kun ---- tarkoittaa yksinkertaista sidosta hiiliatomien välillä, tai kun R^1 on vetyatomi, reaktion avulla emäksen kanssa niin, että anioni (kysymyksen ollessa happoadditiosuolasta) tai kationi kysymyksen ollessa suolasta, joka on muodostettu käyttäen

sellaista yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R^1 on vetyatomi) on suhteellisen vaaraton eläinorganismeille terapeuttisina annoksina niin, että yleisen kaavan I mukaisen perusyhdisteen edullisiin farmakologisiin ominaisuuksiin eivät vaikuta haitallisesti mainitun anionin tai kationin sivuvaikutukset.

Sopivia happoadditiosuoloja ovat sellaiset suolat, jotka on johdettu epäorgaanisista hapoista, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, fosfaatit, sulfaatit ja nitraatit ja orgaaniset suolat, esimerkiksi metaanisulfonaatit, 2-hydroksietaanisulfonaatit, oksalaatit, laktaatit, tartraatit, asetaatit, salisylaatit, sitraatit, propionaatit, sukkinaatit, fumaraatit, maleaatit, metyleeni-bis-β-hydroksinaftoaatit, gentisaatit ja di-p-toluoyylitartraatit.

Sopivia suoloja, jotka on muodostettu käyttäen yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 on vetyatomi, ovat alkalimetalli- (esim. natrium ja kalium), maa-alkalimetalli- (esim. kalsium ja magnesium) ja ammoniumsuolat sekä sellaiset amiinisuolat, joiden tiedetään olevan farmaseuttisesti sopivia, esimerkiksi etyleenidiamiini, koliini, dietanoliamiini, trietanoliamiini, oktadekyyliamiini, dietyyliamiini, trietyyliamiini, 2-amino-2-(hydroksimetyyli)-propaani-1,3-dioli ja 1-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-isopropyyliaminoetanoli.

On ymmärrettävää, että kun tässä selityksessä viitataan yleisen kaavan I mukaisiin yhdisteisiin, tarkoitetaan myös niiden farmaseuttisesti sopivia suoloja, kuten edellä on mainittu, mikäli yhteys sen sallii.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on edullisia farmakologisia ominaisuuksia, erikoisesti rasvapitoisuutta alentava aktiivisuus, ja muutamat ovat välituotteita valmistettaessa muita terapeuttisesti käyttökelpoisia johdannaisia. Niinpä ne esimerkiksi alentavat kolesterolin ja triglyseridien määrää

veressä. Lisäksi ne pienentävät valtimoiden sileiden lihasten solujen lisääntymistä, joka on ateromaattisten vaivojen pääsyy. Kaavan I mukaiset yhdisteet alentavat myös veren glukoosimääriä hiirissä, jotka sairastavat diabetes mellitusta. Niinpä niillä on käyttökelpoisuutta estettäessä tai käsiteltäessä diabetes mellitusta, liikarasvaisuustiloja, atherosklerosista ja näihin liittyviä tiloja, kuten anginaa, sydänlihasinfarktia, aivoverisuonten tukkeutumista, verisuonten aneurismia, pintaverisuonisairauksia, toistuvia maksasairauksia ja ksantomaa.

Sellaisia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, jotka ovat erittäin mielenkiintoisia, ovat mm. seuraavat yhdisteet, niiden isomeeriset muodot ja niiden suolat:

2-(n-tridekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	A
2-(n-heptadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	B
2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	C
2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	D
2-(n-heptadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	E
2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	F
2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	G
2-(n-tridekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	H
2-(n-pentadekyyli)indoli-7-karboksyylihappo	I
2-(n-pentadekyyli)indoli-4-karboksyylihappo	J
(RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	K
2-(n-nonyyli)indoli-6-karboksyylihappo	L
2-(n-dekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	M
2-(n-dekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	N
2-(n-nonyyli)indoli-5-karboksyylihappo	O
2-(n-oktyyli)indoli-6-karboksyylihappo	P
2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksyylihappo	Q
2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksyylihappo	R
2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	S
2-(n-oktadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	T
etyyli-2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksylaatti	U
2-(n-oktadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	V
2-(n-undekyyli)indoli-4-karboksyylihappo	W

2-(n-oktyyli)indoli-5-karboksyylihappo	X
2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	Y
2-(n-nonyyli)indoli-4-karboksyylihappo	Z
2-(n-eikosyyli)indoli-5-karboksyylihappo	AA
etyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksylaatti	BB
etyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti	CC
etyyli-2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksylaatti	DD
etyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-4-karboksylaatti	EE
etyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti	FF
n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti	GG
n-butyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksylaatti	HH
etyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaatti	II
metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti	JJ
n-butyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaatti	KK
metyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksylaatti	LL
n-butyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-4-karboksylaatti	MM
2-(n-tetradekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	NN
2-(n-heksadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	OO
2-(n-nonadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	PP
2-(n-trikosyyli)indoli-5-karboksyylihappo	QQ
(RS)-2-(1-metyylidekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	RR
2-(n-tetradekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	SS
2-(n-heksadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	TT
2-(n-eikosyyli)indoli-6-karboksyylihappo	UU
(RS)-2-(1-metyylidekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	VV
2-(n-nonyyli)indoli-7-karboksyylihappo	WW
2-(n-undekyyli)indoli-7-karboksyylihappo	XX
(RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	YY
(RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	ZZ
(RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	AAA
(RS)-2-(n-heptyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	ABB
(RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	ACC
(RS)-2-(n-heptadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	ADD
(RS)-2-(n-heptyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	AEE
(RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	AFF
(RS)-2-(n-tetradekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	AGG
(RS)-etyyli-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksylaatti	AHH
metyyli-2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksylaatti	AII

etyyli-2-(n-heptyyli)-indoli-6-karboksylaatti	AJJ
n-butyyli-2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksylaatti	AKK
n-butyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti	ALL
etyyli-2-(n-tridekyyli)indoli-6-karboksylaatti	AMM
metyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaatti	ANN
etyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaatti	AOO
n-butyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaatti	APP
n-butyyli-2-(n-eikosyyli)indoli-6-karboksylaatti	AQQ
n-butyyli-2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksylaatti	ARR
metyyli-2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksylaatti	ASS
metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksylaatti	ATT
n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksylaatti	AUU
metyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaatti	AVV
metyyli-2-(n-heptadekyyli)indoli-5-karboksylaatti	AWW
(RS)(RS)-2,3-dihydroksiprop-1-yyli-2-(n-dekyyli)-indoliini-6-karboksylaatti	AXX
metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti	AYY
metyyli-3-(n-oktyyli)indoli-6-karboksylaatti	AZZ
metyyli-3-(n-heksadekyyli)indoli-6-karboksylaatti	BAA
metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoli-6-karboksylaatti	BBB
metyyli-3-(n-heksadekyyli)indoli-5-karboksylaatti	BCC
3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	BDD
3-(n-oktyyli)indoli-6-karboksyylihappo	BEE
3-(n-heksadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	BFF
3-(n-oktadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	BGG
3-(n-heksadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	BHH
(RS)-1-metyyli-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	BII
(RS)-1-metyyli-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	BJJ
(RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	BKK
(RS)-metyyli-3-(n-dekyyli)indoliini-5-karboksylaatti	BLL
(RS)-metyyli-3-(n-oktyyli)indoliini-5-karboksylaatti	BMM
(RS)-metyyli-3-(n-heksadekyyli)indoliini-5-karboksylaatti	BNN
(RS)-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	BOO
(RS)-3-(n-dekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	BPP
(RS)-3-(n-oktyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	BQQ

(RS)-3-(n-heksadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	BRR
3-(n-oktadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	BSS
3-(n-oktyyli)indoli-5-karboksyylihappo	BTT
(RS)-metyyli-3-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksylaatti	BUU
(RS)-metyyli-3-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksylaatti	BVV
(RS)-metyyli-3-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksylaatti	BWW
(RS)-3-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	BXX
(RS)-3-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	BYY
(RS)-3-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	BZZ
(RS)-3-(n-dodekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	CAA
(RS)-3-(n-oktadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	CBB
(RS)-3-(n-oktyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	CCC
(RS)-3-(n-heksadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	CDD
(RS)-metyyli-3-(n-oktyyli)indoliini-6-karboksylaatti	CEE
(RS)-metyyli-3-(n-heksadekyyli)indoliini-6-karboksylaatti	CFF
(RS)-1-metyyli-2-(n-tetradekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	CGG
1-metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	CHH
1-metyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	CII
(RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo	CJJ
(RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo	CKK
(RS)(RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	CLL
(RS)(RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	CMM
2(RS),3(RS)-2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-6-karboksyylihappo	CNN
2(RS),3(RS)-2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-6-karboksyylihappo	COO
2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-6-karboksyylihappo	CPP
2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-5-karboksyylihappo	CQQ
(RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-4-karboksyylihappo	CRR
(RS)-2-(n-eikosyyli)indoliini-5-karboksyylihappo	CSS
2(RS),3(RS)-2-(n-heptyyli)-3-metyyli-indoliini-6-karboksyylihappo	CTT
(RS)-2-(1-etyylidekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo	CUU
(RS)-2,3-dihydroksiprop-1-yyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti.	CVV

Kirjaimet A-CVV tarkoittavat yhdisteitä, jotka voidaan helposti tunnistaa näiden merkintöjen avulla esimerkiksi seuraavissa taulukoissa.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen farmakologiset ominaisuudet todettiin seuraavissa kokeissa:

Rasvamäärää alentava aktiivisuus rotissa

Urospuolisia Wistar-rottia, joiden kunkin paino oli välillä 120 ja 150 g, pidettiin häkissä kahdeksan eläimen ryhmissä ja niille syötettiin jauhemaista ruokaa 10 vuorokautta. Viimeisen 7 vuorokauden kuluessa tänä ajanjaksona koeyhdistettä annettiin oraalisesti sekoittamalla yhdiste ruokaan ja antamalla eläinten nauttia ruokansa normaalisti. Kunkin ryhmän ruuan kulutus määrättiin 9 vuorokauden kuluttua.

10. vuorokautena keskipäivällä eläimet surmattiin antamalla niiden hengittää hiilidioksidia kiinteästä hiilidioksidistä. Värinäyte otettiin sydänpunktion avulla ja seerumien kolesteroli ja seerumin triglyseridit analysoitiin automaattisen analysoimislaitteen avulla.

Kussakin kokeessa käytettiin myös vertailuryhmiä (jotka saivat ainoastaan normaalia ravintoa, jossa ei ollut lääkeaineyhdistettä).

Seerumin kolesterolin ja seerumin triglyseridien väkevyyksien pienenemis-% laskettiin vertaamalla vertailueläinten kanssa kutakin koeyhdisteen väkevyyttä käytettäessä.

Saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa I.

Taulukko I

Yhdiste	Muoto	% p/p annos ravinnossa	Seerumin muutos-% vertailuun verrattuna kolesteroli	triglyseridit
A	perus-yhdiste	0,2	-26	-33
B	perus-yhdiste	0,2	+5	-4
C	perus-yhdiste	0,2	-18	-31
		0,2	-48	-63
		0,1	-28	-39
C	natrium-suola	0,2	-41	-46
D	perus-yhdiste	0,2	-26	-40
		0,2	-16	-30
D	natrium-suola	0,2	-39	-63
		0,2	-41	-54
		0,1	-10	-18
E	perus-yhdiste	0,2	-54	-65
		0,1	-42	-55
F	perus-yhdiste	0,2	-37	-73
		0,1	-18	-43
G	perus-yhdiste	0,2	-50	-87
		0,2	-69	-89
		0,1	-43	-71
		0,1	-47	-79
		0,03	-7	-41
H	perus-yhdiste	0,2	-48	-68
		0,1	-15	-26
I	perus-yhdiste	0,2	-26	-33
J	perus-yhdiste	0,2	-9	-2
K	perus-yhdiste	0,2	+5	-43
		0,2	-17	-26
K	natrium-suola	0,2	-17	-60
		0,2	-22	-42
K	HCl-suola	0,2	-25	-52
L	perus-yhdiste	0,2	-21	-25
L	natrium-suola	0,2	-32	-42
U	perus-yhdiste	0,2	-13	-39

Taulukko I (jatkuu)

Yhdiste	Muoto	% p/p annos ravinnossa	Seerumin muutos-% vertailuun verrattuna kolesteroli	triglyseridit
O	perus-yhdiste	0,2	-13	-44
P	perus-yhdiste	0,2	-32	-37
M	perus-yhdiste	0,2	-26	-65
R	perus-yhdiste	0,2	-12	-18
Q	perus-yhdiste	0,2	-10	-14
V	perus-yhdiste	0,2	+3	-1
W	perus-yhdiste	0,2	-3	+22
X	perus-yhdiste	0,2	-18	-25
Y	perus-yhdiste	0,1 0,2	-20 -30	-51 -80
Z	perus-yhdiste	0,2	-14	-14
S	perus-yhdiste	0,2	-26	-52
T	perus-yhdiste	0,2 0,1	-43 -45	-67 -78
AA	perus-yhdiste	0,2	-36	-57
NN	perus-yhdiste	0,2	-39	-73
G	natrium-suola	0,2	-50	-77
OO	perus-yhdiste	0,2	-52	-75
PP	perus-yhdiste	0,2	-13	-41
QQ	perus-yhdiste	0,2	-16	-36
RR	perus-yhdiste	0,2	-7	-88
N	perus-yhdiste	0,2	-20	-45

Taulukko I (jatkuu)

Yhdiste	Muoto	% p/p annos ravinnossa	Seerumin muutos-% vertailuun verrattuna kolesteroli	triglyseridit
S	natrium-suola	0,2	-30	-31
SS	perus-yhdiste	0,2	-14	+3
TT	perus-yhdiste	0,2	-8	-6
UU	perus-yhdiste	0,2	-15	-29
VV	perus-yhdiste	0,2	-40	-73
BEE	perus-yhdiste	0,2	-19	-18
BDD	perus-yhdiste	0,2	-2	-5
BFF	perus-yhdiste	0,2	+7	-17
BGG	perus-yhdiste	0,2	-7	-7
AZZ	perus-yhdiste	0,2	-18	+24
Z	perus-yhdiste	0,2	-14	-14
W	perus-yhdiste	0,2	-3	+22
J	perus-yhdiste	0,2	-9	-2
EE	perus-yhdiste	0,2	-5	-2
MM	perus-yhdiste	0,2	+25	-41
WW	perus-yhdiste	0,2	-3	+45
XX	perus-yhdiste	0,2	-2	+8
BHH	perus-yhdiste	0,2	-6	-10
BCC	perus-yhdiste	0,2	+2	+16
AII	perus-yhdiste	0,2	+7	+20

Taulukko I (jatkuu)

Yhdiste	Muoto	% p/p annos ravinnossa	Seerumin muutos-% vertailuun verrattuna kolesteroli	triglyseridit
AJJ	perus-yhdiste	0,2	-8	+6
AKK	perus-yhdiste	0,2	-3	-10
FF	perus-yhdiste	0,2	-13	-40
GG	perus-yhdiste	0,2	-11	-35
CC	perus-yhdiste	0,2	-17	-57
AMM	perus-yhdiste	0,2	-4	-12
ANN	perus-yhdiste	0,2	+1	-25
APP	perus-yhdiste	0,2	-2	-20
AQQ	perus-yhdiste	0,2	+6	-12
DD	perus-yhdiste	0,2	-6	-25
ARR	perus-yhdiste	0,2	+8	+20
ASS	perus-yhdiste	0,2	-2	-20
ATT	perus-yhdiste	0,2	-16	-70
U	perus-yhdiste	0,2	-13	-39
AUU	perus-yhdiste	0,2	-14	-57
EE	perus-yhdiste	0,2 0,1	-28 -22	-46 -39
KK	perus-yhdiste	0,2	-18	-34
AVV	perus-yhdiste	0,2 0,1	-21 -16	-80 -65
LL	perus-yhdiste	0,2 0,1	-16 -13	-22 -32
BB	perus-yhdiste	0,2	-19	-39

Taulukko I (jatkuu)

Yhdiste	Muoto	% p/p annos ravinnossa	Seerumin muutos-% vertailuun verrattuna kolesteroli	triglyseridit
HH	perus-yhdiste	0,2	-24	-50
		0,1	-25	-38
AWW	perus-yhdiste	0,2	-24	-16
ABB	perus-yhdiste	0,2	-18	-34
ABB	HCl-suola	0,2	-14	-25
ACC	perus-yhdiste	0,2	-26	-71
YY	perus-yhdiste	0,2	-32	-64
		0,1	-21	-65
YY	perus-yhdiste	0,03	-25	-51
YY	HCl-suola	0,2	-20	-49
YY	natrium-suola	0,2	-17	-66
AAA	perus-yhdiste	0,2	-12	-55
AAA	HCl-suola	0,2	-20	-61
ADD	perus-yhdiste	0,2	-6	-40
AEE	perus-yhdiste	0,2	-22	-37
AEE	HCl-suola	0,2	+4	-27
ZZ	perus-yhdiste	0,2	-32	-77
ZZ	HCl-suola	0,2	-38	-60
AFF	perus-yhdiste	0,2	-38	-58
AFF	HCl-suola	0,2	-54	-93
AFF	natrium-suola	0,2	-39	-84
AGG	perus-yhdiste	0,2	-8	-23
AGG	HCl-suola	0,2	-11	-51
K	perus-yhdiste	0,2	+5	-43
K	HCl-suola	0,2	-22	-42
		0,2	-17	-60

Taulukko I (jatkuu)

Yhdiste	Muoto	% p/p annos ravinnossa	Seerumin muutos-% vertailuun verrattuna kolesteroli	triglyseridit
K	natrium-suola	0,2	-25	-52
BSS	perus-yhdiste	0,2	-9	-11
BTT	perus-yhdiste	0,2	0	+15
BJJ	perus-yhdiste	0,2	-15	-41
BII	perus-yhdiste	0,2	0	-30
CFF	perus-yhdiste	0,2	+6	+10
CEE	perus-yhdiste	0,2	-16	-16
BNN	perus-yhdiste	0,2	+7	-20
CCC	perus-yhdiste	0,2	-11	-28
BYY	perus-yhdiste	0,2	-23	-50
CAA	perus-yhdiste	0,2	-28	-46
BZZ	perus-yhdiste	0,2	-1	-29
CDD	perus-yhdiste	0,2	-19	-41
CBB	perus-yhdiste	0,2	+2	-7
BXX	perus-yhdiste	0,2	-10	-39
BQQ	perus-yhdiste	0,2	+11	+31
BRR	HCl-suola	0,2	+12	0
BOO	perus-yhdiste	0,2	+3	+9
BPP	perus-yhdiste	0,2	-3	0
CNN	perus-yhdiste	0,2	-31	-72
CVV	perus-yhdiste	0,1	-16	-56

Aortan sileiden lihasten solujen lisääntymistä estävä aktiivisuus

Sileän lihaksen soluja kasvatettiin viljelmässä, joka oli saatu sian rinta-aortan siirrännäisistä käyttäen väliaineena Dulbecco'n modifioitua Eagles väliainetta (DME), joka sisälsi 20 % vasikan ulosteseerumia (FCS) ja antibiootteja. Soluja haudottiin lämpötilassa 37°C kaasukehässä, jossa oli 95 % ilmaa ja 5 % hiilidioksidia. Tämän jälkeen solut muodostettiin tavanomaisella tavalla alakulttuureissa trypsinoimalla ja istuttamalla noin 1/3 niiden tiheydestä DME-väliaineeseen, jossa oli 10 % FCS ja antibiootteja.

Sileän lihaksen soluja levitettiin väkevyydessä 100 000-200 000 solua per 35 x 10 mm Falcon-malja 2 ml:ssa DME-väliainetta, jossa oli 10 % FCS ja antibiootteja. 24 tunnin kuluttua, kun solut olivat kiinnittyneet maljoihin, korvattiin väliaine 2 ml:lla DME-väliainetta, jossa oli 1 % FCS ja antibiootteja. Viljelmiä haudottiin vielä 3 vuorokautta niin, että solut tulivat lepotilaan (so. ei tapahtunut enää solun jakaantumista). Väliaine korvattiin sitten 2 ml:lla vertailu- tai koeväliainetta. Koeväliaineen muodosti DME-väliaine (jossa oli 10 % FCS ja antibiootteja) ja kokeiltavaa yhdistettä väkevyydessä 5 µg/ml väliainetta. Yhdisteet esiliuotettiin asetoniin niin, että asetonin lopullinen väkevyys väliaineessa oli 0,2 % (t/t). Vertailuväliaineen muodosti DME-väliaine (jossa oli 10 % FCS ja antibiootteja) ja asetoni 0,2 % (t/t) väkevyydessä. 3 vuorokauden pituisen koe- ja vertailuväliaineen hautomisen jälkeen tämä väliaine korvattiin tuoreella koe- tai vertailuväliaineella ja soluja haudottiin vielä 3 tai 4 vuorokautta. 6 tai 7 vuorokauden pituisen hautomisjakson jälkeen määrättiin solujen määrä trypsinoimalla solut ja laskemalla solususpension määrä Coulter-laskinlaitteella.

Kaikki taulukossa II esitetyt tulokset esittävät keskiarvoa, joka on saatu käytettäessä neljää solumaljaa. Lisääntymisen estoprosentti laskettiin käyttäen seuraavaa kaavaa:

$$\text{Lisääntymisen estoprosentti} = 100 - \left(\frac{T - S}{C - S} \times 100\right)$$

jossa kaavassa S = solujen keskimääräinen lukumäärä per malja kokeen alussa (sen jälkeen kun on lisätty vertailu- tai koeväliaine)
T = solujen keskimääräinen lukumäärä per malja koeviljelmissä kokeen lopussa
C = solujen keskimääräinen lukumäärä per malja vertailuviljelmissä kokeen lopussa.

Taulukko II

Yhdiste	Esto-%
G	51, 36
AJJ	45, 30
YY	78, 76, 46
T	30, 35
C	69, 45
TT	61, 64
NN	76, 78
ASS	36

Hypoglyseeminen aktiivisuus diabeettisissä hiirissä

Diabeettisille hiirille (kanta C 57, mustia, MRI johdettu Obese/Obese), jotka olivat kumpaakin sukupuolta ja jotka painoivat 45-70 g, annettiin koeyhdistettä oraalisesti annoksena 200 mg/kg ruumiinpainoa per vrk. 3 vrk. ajan. Kolme tuntia viimeisen annoksen jälkeen eläimet punnittiin, anestetoitiin hiilidioksidilla ja veri poistettiin sydänpunktion avulla.

Seerumien glukoosiarvot määrättiin God-Perid'in glukoosioksidaasimenetelmällä.

Vertailuryhmille (joille annettiin lääkeainetta sisältämätöntä traganttilimaa) suoritettiin jokainen koe.

Seerumiglukoosin väkevyyden pienenemisprosentti laskettiin vertailemalla samanaikaisten vertailuryhmien kanssa kutakin koeyhdistettä.

Saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa III.

Taulukko III

Yhdiste	Seerumin glukoosimäärän muutos-% vertailuryhmään verrattuna
CQQ	-40
BXX	-9

Näiden yhdisteiden käyttökelpoisuutta parantaa se seikka, että ne ovat vain erittäin vähän myrkyllisiä, kuten seuraavasta kokeesta ilmenee.

Oraalinen myrkyllisyys hiirissä

Hiiriryhmille annettiin oraalisesti erilaisia koeyhdisteannoksia (traganttiliman 0,5 %:sessa p/t vesisuspensiossa) ja tarkastelu suoritettiin 3 vuorokautta tämän jälkeen. Eläinten sitä prosenttimäärää, jotka kuolivat tämän ajanjakson kuluessa kutakin annosmäärää annosteltaessa, käytettiin käyrän määräämiseksi, josta laskettiin LD50-arvo, so. se annos mg/kg eläimen ruumiinpainoa, joka tarvittiin hiirien 50 %:n suuruisen määrän surmaamiseksi.

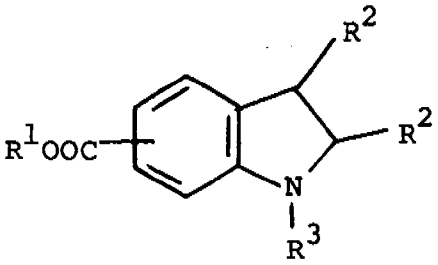
Kokeiltaessa keksinnön mukaisia yhdisteitä todettiin, että kunkin yhdisteen LD50-arvo oli suurempi kuin 1000 mg/kg eläimen ruumiinpainoa.

Edullisimpia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne, jotka edellä on merkitty kirjaimilla T, C, G, F, D, VV, YY, ACC, AFF ja CNN.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa käyttämällä tai soveltamalla tunnettuja indoli- ja indoliinijohdannaisten valmistusmenetelmiä, esimerkiksi käyttäen seuraavia menetelmiä, jotka kuuluvat keksinnön piiriin.

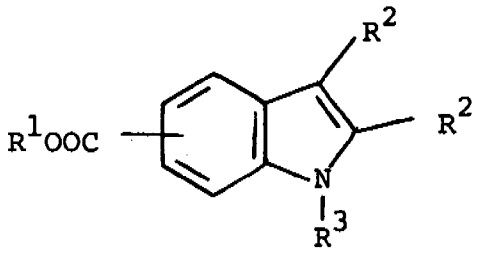
1. Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa ==== on yksinkertainen sidos hiiliatomien välillä, so. indoliyhdis-

teitä, joilla on yleinen kaava



IV

(jossa kaavassa R^1, R^2 ja R^3 on määritelty edellä), valmistetaan yleisen kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa ==== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, so. indoliyhdisteistä, joilla on yleinen kaava



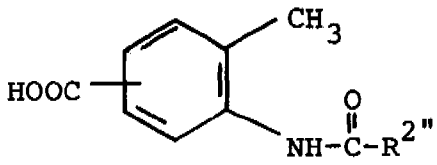
V

(jossa kaavassa R^1, R^2 ja R^3 on määritelty edellä), pelkistämällä esimerkiksi katalyyttisen hydrauksen avulla käyttäen esim. platinan oksidia tai hiilellä olevaa palladiumia.

Reaktio voidaan toteuttaa voimakkaan hapon, esimerkiksi fluoriboorihapon tai jääetikkahapon ja perkloorihapon seoksen läsnäollessa, edullisesti orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi etanolissa tai tetrahydrofuraanissa.

2. Yleisen kaavan I mukaisia indoliyhdisteitä, joilla on yleinen kaava V,valmistetaan yleisen kaavan I mukaisista indoliiniyhdisteistä, joita on esitetty yleisellä kaavalla IV, katalyyttisen hydrauksen avulla käyttäen esim. hiilellä olevaa palladiumia orgaanisessa liuottimessa, esim. mesityleenissä.

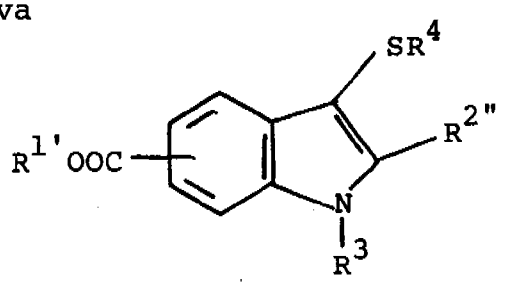
3. Yleisen kaavan I mukaisia indoliyhdisteitä, joissa ==== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, R^2, joka on kiinnittynyt indolirengasjärjestelmän 2-asemaan, on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, R^2, joka on kiinnittynyt 3-asemaan, on vetyatomi, ja R^1 ja R^3 ovat vetyatomeja, valmistetaan syklisoimalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



VI

(jossa kaavassa $R^{2"}$ on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia), emäksen, esimerkiksi alkalimetallialkoksidin, läsnäollessa, jossa on 1-6 hiiliatomia, esimerkiksi kalium-tert-butoksidin tai natriummetoksidin tai natriumamidin läsnäollessa (a) korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi välillä 240 ja 350°C (esim. välillä 290 ja 305°C) ilman liuotinta, tai edullisesti (b) korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi 180-240°C (esim. reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa), inertisen, orgaanisen liuottimen, kuten dietyylianiliinin, läsnäollessa.

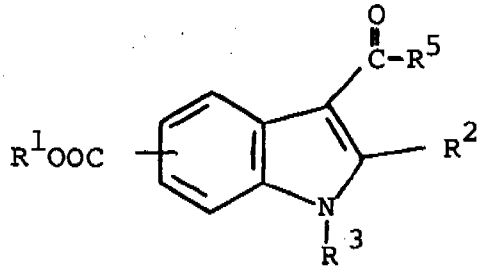
4. Indoliyhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa ——— on kaksoissidos hiiliatomien välissä, R^1 on mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä, kuten edellä on määritelty, R^2, joka on kiinnittynyt indolirengasjärjestelmän 2-asemaan, on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, R^2, joka on kiinnittynyt 3-asemaan, on vetyatomi, ja R^3 on määritelty edellä, valmistetaan saattamalla 3-alkyylitiojohdannainen, jolla on yleinen kaava



VII

(jossa kaavassa $R^{2"}$ ja R^3 on määritelty edellä, $R^{1'}$ on mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä kuten edellä on määritelty R^1:n kysymyksessä ollessa, ja R^4 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia), reagoimaan Raney-nikkelin kanssa inertisen, orgaanisen liuottimen, esimerkiksi dioksaanin, läsnäollessa.

5. Indoli- tai indoliiniyhdisteitä,joilla on yleinen kaava I, jossa R^2 indoliinirengasjärjestelmän 3-asemassa on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-24 hiiliatomia, R^2, joka on kiinnittynyt 2-asemaan, on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, tai vetyatomi, tai suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia kun R^2 3-asemassa on alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, ja R^1 ja R^2 on määritelty edellä, valmistetaan yhdisteistä, joilla on yleinen kaava

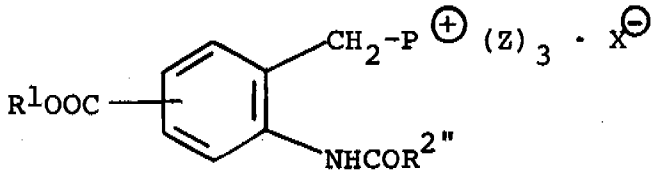


VIII

(jossa kaavassa R^1 ja R^3 on määritelty edellä, R^5 on vetyatomi tai suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-23 hiiliatomia, ja R^2 on vetyatomi tai alkyyliryhmä niin että muodostuu yleisen kaavan I mukainen yhdiste), pelkistämällä karbonyyliradikaali metyleeniksi, käyttäen esimerkiksi boraania haluttaessa aikaansaada sellainen yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa ==== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, tai käyttäen katalyyttistä hydrausta, esimerkiksi hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa, haluttaessa saada sellainen yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa ==== on yksinkertainen sidos hiiliatomien välillä.

Reaktio boraanin kanssa voidaan aikaansaada vedettömässä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa tai etyyliasetaatissa, korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi lämpötilassa, joka on 50°C ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilan välillä.

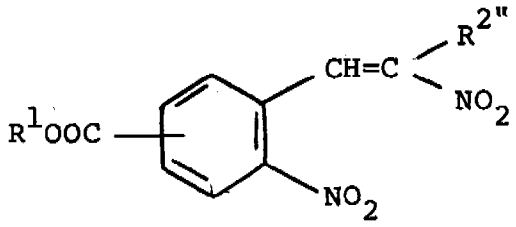
6. Indoliyhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa ==== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, R^1 on määritelty edellä, R^2, joka on kiinnittynyt indolirengasjärjestelmän 2-asemaan, on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, R^2, joka on kiinnittynyt 3-asemaan, on vetyatomi ja R^3 on vetyatomi, valmistetaan syklisoimalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



IX

(jossa kaavassa $X^{\ominus}$ on anioni, edullisesti kloridi, bromidi tai jodidi, Z on mahdollisesti substituoitu fenyyliryhmä ja R^1 ja $R^{2"}$ on määritelty edellä), inertisessä orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi tolueenissa, emäksen, esimerkiksi alkalimetallialkoksidin läsnäollessa, edullisesti korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi välillä 80 ja 150°C.

7. Indoliyhdisteitä, joilla on yleinen kaava I, jossa ==== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, R^1 on määritelty edellä, R^2, joka on kiinnittynyt indolirengasjärjestelmän 2-asemaan, on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, R^2, joka on kiinnittynyt 3-asemaan, on vetyatomi, ja R^3 on vetyatomi, valmistetaan yhdisteistä, joilla on yleinen kaava



X

(jossa kaavassa R^1 ja $R^{2"}$ on määritelty edellä), pelkistämällä joko kemiallisesti tai katalyyttisen hydrauksen avulla, jota seuraa saadun välituotteen syklisoiminen.

Kemiallinen pelkistys voidaan toteuttaa käyttäen rautajauhetta inertisessä, orgaanisessa liuottimessa orgaanisen hapon, esimerkiksi etanolin ja etikkahapon seoksen, läsnäollessa. Katalyyttinen hydraus voidaan toteuttaa käyttäen esimerkiksi hiilellä olevaa palladiumia katalyyttinä mahdollisesti jääetikkahapon läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa tai orgaanisten liuottimien seoksessa.

8. Karboksyylihappoja, joilla on yleinen kaava I (jossa kaavassa R^1 on vetyatomi ja R^2 ja R^3 on määritelty edellä), valmistetaan hydrolysoimalla vastaavia kaavan I mukaisia estereitä, joissa R^2 ja R^3 on määritelty edellä ja R^1 on mahdollisesti substituoitu suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia. Hydrolyysi toteutetaan edullisesti alkaalisissa olosuhteissa, esimerkiksi alkalimetallihydroksidin läsnäollessa vesipitoisessa orgaanisessa liuotinjärjestelmässä ja korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi natriumhydroksidin läsnäollessa vesipitoisessa metanolissa tai etanolissa ja palautusjäähdytyslämpötilassa.

9. Yleisen kaavan I mukaisia estereitä (joissa R^1 on mahdollisesti substituoitu suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia ja R^2 ja R^3 on määritelty edellä) valmistetaan esteröimällä vastaavia karboksyylihappoja, joilla on yleinen kaava I, jossa kaavassa R^1 on vetyatomi ja R^2 ja R^3 on määritelty edellä. Esteröinti voidaan toteuttaa käyttämällä tai soveltamalla tunnettuja menetelmiä, esimerkiksi reaktion avulla ylimäärin käytetyn vastaavan alkoholin kanssa, jolla on yleinen kaava

$$R^{1'}OH \qquad XI$$

(jossa kaavassa $R^{1'}$ on mahdollisesti substituoitu - kuten edellä on määritelty - suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia), joka mahdollisesti toimii myös liuotinväliaineena, ja epäorgaanisen hapon, esimerkiksi kloorivetyhapon, läsnäollessa, edullisesti korotetussa lämpötilassa, esim. välillä 60 ja 100°C, tai saattamalla vastaava alkyylihalidi tai happosuola reagoimaan.

10. Yleisen kaavan I mukaisia tertiäärisiä amiiniyhdisteitä, joissa typpiatomi on alkyloitu, valmistetaan N-alkyloimalla vastaavia sekundäärisiä amiiniyhdisteitä, joilla on yleinen kaava I (jossa kaavassa R^3 on vetyatomi), käyttäen tai soveltamalla tunnettuja menetelmiä.

Termillä "tunnetut menetelmät", jota käytetään tässä selityksessä, tarkoitetaan tätä ennen käytettyjä tai kirjallisuudessa kuvattuja menetelmiä.

11. Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan muuttaa haluttaessa farmaseuttisesti sopiviksi suoloiksi ja vice versa käyttämällä tai soveltamalla tunnettuja menetelmiä.

Tämä käsittelytapa, vaikkakin se on käyttökelpoinen sellaisenaan, on käyttökelpoinen myös puhdistettaessa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden suoloja käyttäen hyväksi liukoisuuseroa veteen ja erilaisiin orgaanisiin liuottimiin, joka näillä yhdisteillä tai niiden suoloilla on, ja mahdollisesti myös niillä epäpuhtauksilla, joita esiintyy käyttäen tunnettuja menetelmiä, kuten kiteyttämistä.

1) Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa ——— on yksinkertainen sidos hiiliatomien välissä, voidaan muuttaa farmaseuttisesti sopiviksi happoadditisuoloikseen esimerkiksi reaktion avulla sopivan hapon kanssa liuoksessa tai suspensiossa käyttäen sopivaa liuotinta, kuten asetonia, metanolia tai etanolia, jota seuraa, mikäli tarpeellista, liuottimen tai sen osan haihduttaminen ja kiinteän suolan talteenottaminen.

2) Toisaalta happoadditiosuolat voidaan muuttaa yleisen kaavan I mukaisiksi perusyhdisteiksi esimerkiksi reaktion avulla vesipitoisen ammoniakin kanssa sopivan liuottimen, kuten etanolin, läsnäollessa, jota seuraa käsittely heikolla hapolla, esimerkiksi jääetikkahapolla.

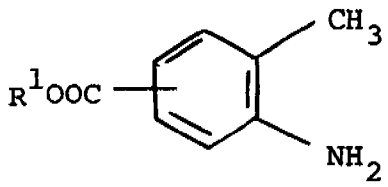
3) Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on vetyatomi (R^2 ja R^3 on määritelty edellä), voidaan muuttaa farmaseuttisesti sopivien emäksien suoloiksi esimerkiksi reaktion avulla sopivan emäksen, kuten sopivan amiinin, kanssa tai yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava

$$M^1OR^6 \qquad \text{XII}$$

(jossa M^1 on alkalimetalli esimerkiksi natrium tai kalium, ja R^6 on alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, so. metyyli tai etyyli, tai vetyatomi), sopivassa liuottimessa, esim. metanolissa tai etanolissa tai vedessä, jota seuraa, mikäli tarpeellista, liuottimen tai sen osan haihduttaminen ja kiinteän suolan talteenottaminen.

4) Suolat, jotka on saatu edellä kohdassa 3) kuvatulla tavalla, voidaan muuttaa yleisen kaavan I mukaisiksi perushapoiksi (joissa R^1 on vetyatomi) esimerkiksi reaktion avulla sopivan hapon, kuten jääetikkahapon, kanssa liuoksena sopivassa liuottimessa, kuten vedessä tai etanolissa, jota seuraa, mikäli tarpeellista, liuottimen tai sen osan poishaihduttaminen ja kiinteän hapon talteenottaminen.

Yhdisteitä, joilla on yleinen kaava VI, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



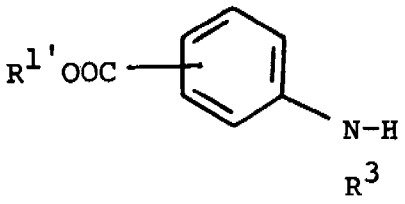
XIII

(jossa R^1 on määritelty edellä), reagoimaan asyloimisaineen kanssa, jolla on yleinen kaava

$$R^{2"}COX^1 \qquad \text{XIV}$$

(jossa kaavassa $R^{2"}$ on määritelty edellä ja X^1 on halogeeni, edullisesti klooriatomi tai hydroksiryhmä), mahdollisesti inertisessä orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa tai kloroformissa, lämpötilassa, joka on 0^oC ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilan välillä, edullisesti vedettömissä olosuhteissa ja mahdollisesti happoa sitovan aineen, kuten trialkyyliamiinin, esim. trietyyliamiinin tai tributyyliamiinin, läsnäollessa, jota seuraa esterin hydrolysoiminen vastaavaksi hapoksi.

Yhdisteitä, joilla on yleinen kaava VII , voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



XV

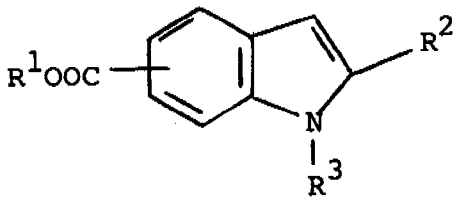
(jossa kaavassa $R^{1'}$ ja R^3 on määritelty edellä), reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava

$$O{=}CR^{2"}{-}CH_2SR^4 \qquad \text{XVI}$$

(jossa kaavassa $R^{2"}$ ja R^4 on määritelty edellä) lämpötilan -65^oC ja ympäristön lämpötilan välillä, inertisessä, orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi metyleenikloridissa, tert.-bütyylihypokloriitin läsnäollessa ja orgaanisen emäksen,

esim. trietyyliamiinin, läsnäollessa.

Yleisen kaavan VIII mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



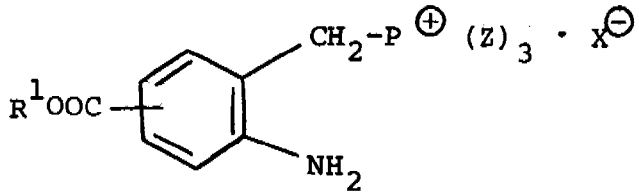
XVII

(jossa kaavassa R^1 ja R^3 on määritelty edellä ja R^2 on määritelty yleisen kaavan VIII yhteydessä), reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava

$$O=C(R^5)N(R^4)_2 \qquad \text{XVIII}$$

(jossa kaavassa R^4 ja R^5 on määritelty edellä), fosforioksikloridin läsnäollessa korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi lämpötilassa välillä 50°C ja 90°C.

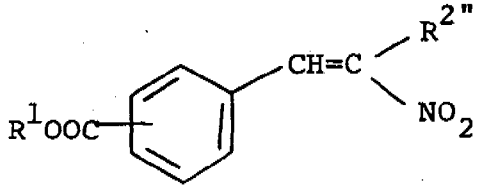
Yhdisteitä, joilla on yleinen kaava X, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



XIX

(jossa kaavassa R^1, $X^{\ominus}$ ja Z on määritelty edellä), reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava XIV.

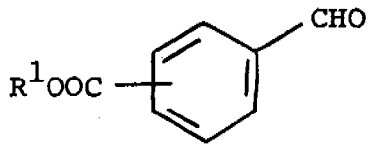
Yhdisteitä, joilla on yleinen kaava X, voidaan valmistaa nitraamalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



XX

jossa kaavassa R^1 ja $R^{2"}$ on määritelty edellä.

Yhdisteitä, joilla on yleinen kaava XX, voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on yleinen kaava



XXI

(jossa R^1 on määritelty edellä), reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on yleinen kaava

$$R^{2"}CH_2NO_2 \qquad \text{XXII}$$

(jossa kaavassa $R^{2"}$ on määritelty edellä), orgaanisen emäksen läsnäollessa reaktioseoksen palautuslämpötilassa poistaen samalla jatkuvasti muodostunut vesi.

Alan asiantuntijalle on selvää, että toteutettaessa edellä kuvattuja keksinnön mukaisia menetelmiä voi olla toivottavaa lisätä kemiallisia suojaryhmiä reagoiviin aineisiin tarkoituksella välttää sekundäärisiä reaktioita esimerkiksi valmistettaessa indolijohdannaisista edellä kuvattuja hydroksisubstituentteja, jolloin alkyyliryhmä R^1, joka on määritelty yleisen kaavan I yhteydessä, voidaan muuttaa bentsyylioksiryhmäksi ennen reaktiota ja reaktion jälkeen suojaava bentsyyliryhmä poistetaan.

Seuraavassa kuvataan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 1

Yhdiste D

Seos, jossa oli 3-(n-heksadekanamido)-4-metyyli-bentsoehappoa (6,0 g) ja kalium-tert-butoksidia (22,0 g), sovitettiin esikuumennettuun Woods'in metallikylpyyn (lämpötila-alue 240-260°C). Kylvyn lämpötila nostettiin nopeasti välille 290 ja 305°C ja pidettiin tällä alueella 15 minuuttia. Seoksen annettiin sitten jäähtyä huoneen lämpötilaan. Vettä (100 ml) lisättiin seokseen ja saatua suspensiota käsiteltiin laimealla kloorivetyhapolla (100 ml, väkevyys 2N) ja seos uutettiin dietyylieetterillä (3 x 100 ml). Orgaaninen uute pestiin vedellä (2 x 100 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä kiinteän aineen saamiseksi. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen jääetikkahaposta ja sitten tolueenista, jolloin saatiin 2-(n-pentadekyyli)-indoli-6-karboksyylihappoa (3,05 g) vaalean, kiinteän aineen muodossa, sp. 140-142°C.

1) Lähtöaineena käytetty 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo valmistettiin seuraavasti:
Sekoitettua liuosta, jossa oli 3-amino-4-metyylibentsoehappoa (15,1 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (150 ml) ja joka sisälsi trietyyliamiinia (20,2 g), käsiteltiin n-heksadekanoyylikloridilla (27,5 g) 30 minuutin kuluessa. Reaktioseoksen lämpötila pidettiin välillä 25-45°C veden lisäämisen aikana jäähdyttämällä. Seosta sekoitettiin sitten vielä tunnin ajan ja se kaadettiin veteen (1000 ml). Seos säädettiin pH-arvoon 1 lisäämällä väkevää kloorivetyhappoa (voimakkuus 36 % p/t). Kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä ja kiteytettiin uudelleen etanolista (1500 ml), jolloin saatiin 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappoa (22,0 g) valkoisen, kiinteän aineen muodossa, sp. 238-240°C.

Esimerkki 2

Yhdiste G

Seosta, jossa oli 4-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappoa (6,3 g) ja kalium-tert-butoksidia (25 g), käsiteltiin

samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu, jolloin saatiin 2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (3,6 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 110-112°C.

1) Lähtöaineena käytetty 4-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappo valmistettiin seuraavasti:
Sekoitettua liuosta, jossa oli 4-amino-3-metyylibentsoehappoa (30,2 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (300 ml) ja joka sisälsi tributyyliamiinia (55 ml), käsiteltiin n-heksadekanoyylikloridilla (61,0 g) esimerkissä 1 1) kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 4-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappoa (21 g) valkoisten neulasten, sp. 194-196°C,muodossa.

Esimerkki 3
Yhdiste J

Seosta, jossa oli 3-(n-heksadekanamido)-2-metyylibentsoehappoa (6,0 g) ja kalium-tert-butoksidia (23 g), käsiteltiin samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu, jolloin saatiin 2-(n-pentadekyyli)indoli-4-karboksyylihappoa (3,1 g) kermamaisen, kiinteän aineen muodossa, sp. 114-117°C.

1) Lähtöaineena käytetty 3-(n-heksadekanamido)-2-metyylibentsoehappo valmistettiin seuraavasti:
Sekoitettua liuosta, jossa oli etyyli-3-amino-2-metyylibentsoaattia (17,9 g) kloroformissa (150 ml) ja joka sisälsi trietyyliamiinia (15 ml), käsiteltiin liuoksella, jossa oli n-heksadekanoyylikloridia (28 g) kloroformissa (50 ml) 30 minuutin kuluessa. Reaktioseoksen lämpötila pidettiin arvossa 0-10°C lisäämisen aikana jään avulla jäähdyttäen. Seosta kuumennettiin sitten palautusjäähdyttäen 90 minuuttia, pestiin vedellä (2 x 150 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine, joka kiteytettiin uudelleen etanolista. Kiinteä aine liuotettiin lämpimään etanoliin (500 ml) ja liuosta käsiteltiin natriumhydroksidilla (10 g) vedessä (50 ml). Seosta kuumennettiin sitten palautusjääh-

dyttäen 1 tunti ja se kaadettiin seokseen, jossa oli murskattua jäätä ja laimeata kloorivetyhappoa (150 ml), väkevyys 2N). Kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen etanolista (1000 ml), jolloin saatiin 3-(n-heksadekanamido)-2-metyylibentsoehappoa (28 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 163-165°C.

Esimerkki 4

Yhdiste I

Seosta, jossa oli 2-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappoa (5,0 g) ja kalium-tert-butoksidia (20 g), käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1 on kuvattu, jolloin saatiin kiinteätä ainetta, joka kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 2-(n-pentadekyyli)indoli-7-karboksyylihappoa (4,25 g) valkoisen, kiinteän aineen muodossa, sp. 93-99°C.

Lähtöaineena käytetty 2-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappo valmistettiin seuraavasti:
Sekoitettua liuosta, jossa oli 2-amino-3-metyylibentsoehappoa (31,4 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (300 ml) ja joka sisälsi tributyyliamiinia (60 ml), käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1 l) on kuvattu, jolloin saatiin 2-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappoa (8,7 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 106-113°C.

Esimerkki 5

Yhdiste L

Seosta, jossa oli 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa (6,0 g) ja kalium-tert-butoksidia (23,5 g),käsiteltiin samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu, jolloin saatiin kiinteä aine, joka kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 2-(n-nonyyli)indoli-6-karboksyylihappo (4,1 g) värittömien kiteiden muodossa, sp. 166-169°C.

1) Lähtöaineena käytetty 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappo valmistettiin seuraavasti:

Liuosta, jossa oli 3-amino-4-metyylibentsoehappoa (15,1 g) ja n-dekanoyylikloridia (19,4 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (150 ml), kuumennettiin höyryhauteella 90 minuuttia. Liuos kaadettiin sitten veteen ja kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen etanolista (600 ml), jolloin saatiin 3-(n-dekanamido)-4-metyyli-bentsoehappoa (22,5 g) valkoisen jauheen muodossa, sp. 246-250°C.

Esimerkki 6

Yhdiste A

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvaamalla 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-tetradekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-tridekyyli)indoli-6-karboksyylihappo värittömien levyjen muodossa, sp. 151-153°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi n-tetradekanoyylikloridilla ja trietyyliamiini tributyyliamiinilla, valmistettiin 3-(n-tetradekanamido)-4-metyylibentsoehappo värittömän kiinteän aineen muodossa, sp. 233-235°C, ja sitä käytettiin edellä esitetyssä valmistuksessa.

Esimerkki 7

Yhdiste B

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvaamalla 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-oktadekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-heptadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo värittömien kiteiden muodossa, sp. 134-136°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-heksadekanamido-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyyliklo-

ridi n-oktadekanoyylikloridilla ja trietyyliamiini tributyyliamiinilla, valmistettiin 3-(n-oktadekanamido)-4-metyylibentsoehappo valkoisen jauheen muodossa, sp. 228-231°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistuksessa.

Esimerkki 8

Yhdiste C

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-dodekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo värittömien levyjen muodossa, sp. 156-159°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 3 1) on esitetty valmistettaessa 3-(n-heksadekanamido)-2-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa etyyli-3-amino-2-metyylibentsoehappo etyyli-3-amino-4-metyylibentsoehapolla, n-heksadekanoyylikloridi n-dodekanoyylikloridilla ja trietyyliamiini tributyyliamiinilla, valmistettiin 3-(n-dodekanamido-)4-metyylibentsoehappo värittömien kiteiden muodossa, sp. 240-243°C, jota yhdistettä käytettiin edellä kuvatussa valmistuksessa.

Esimerkki 9

Yhdiste E

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-oktadekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-heptadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 108-111°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä on kuvattu esimerkissä 2 1) valmistettaessa 4-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi

n-oktadekanoyylikloridilla, valmistettiin 4-(n-oktadekanamido)-3-metyylibentsoehappo valkoisen jauheen muodossa, sp. 192-196°C, jota käytettiin edellä mainitussa valmistuksessa.

Esimerkki 10

Yhdiste F

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-dodekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksyylihappo vaaleanruskeiden kiteiden muodossa, sp. 124-126°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 2 l) on kuvattu valmistettaessa 4-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi n-dodekanoyylikloridilla ja tributyyliamiini trietyyliamiinilla, valmistettiin 4-(n-dodekanamido)-3-metyylibentsoehappo värittömän kiinteän aineen muodossa, sp. 192-196°C, jota käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 11

Yhdiste H

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-tetradekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-tridekyyli)indoli-5-karboksyylihappo vaaleanruskeiden kiteiden muodossa, sp. 124-126°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 2 l) on kuvattu valmistettaessa 4-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi n-tetradekanoyylikloridilla, valmistettiin 4-(n-tetradekanamido)-3-metyylibentsoehappo valkoisen jauheen muodossa,

sp. 197-200°C, jota käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 12

Yhdiste M

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-undekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-dekyyli)indoli-5-karboksyylihappo vaaleanoranssin kiinteän aineen muodossa, sp. 127-130°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 2 l) on kuvattu valmistettaessa 4-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi n-undekanoyylikloridilla, valmistettiin 4-(n-undekanamido)-3-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 197-200°C, jota käytettiin edellä mainitussa valmistuksessa.

Esimerkki 13

Yhdiste N

Meneteltäessä samalla tavoin kuin esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-undekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-dekyyli)indoli-6-karboksyylihappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 160-164°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 l) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi n-undekanoyylikloridilla ja trietyyliamiini tributyyliamiinilla, valmistettiin 3-(n-undekanamido)-4-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 242-246°C, jota käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 14

Yhdiste O

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-dekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-nonyyli)indoli-5-karboksyylihappo vaaleanruskean kiinteän aineen muodossa, sp. 137-141°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 2 1) on kuvattu valmistettaessa 4-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi n-dekanoyylikloridilla, valmistettiin 4-(n-dekanamido)-3-metyylibentsoehappo värittömän jauheen muodossa, sp. 196-199°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 15

Yhdiste P

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-nonanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-oktyyli)indoli-6-karboksyylihappo värittömien kiteiden muodossa, sp. 166-169°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi n-nonanoyylikloridilla, valmistettiin 3-(n-nonanamido)-4-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 247-250°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistuksessa.

Esimerkki 16

Yhdiste Q

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-

karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-oktanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksyylihappo vaaleanruskean kiinteän aineen muodossa, sp. 152-155°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 l) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla ja n-dekanoyylikloridi n-oktanoyylikloridilla, valmistettiin 4-(n-oktanamido)-3-metyylibentsoehappo värittömien neulasten muodossa, sp. 221-224°C, jota yhdistettä käytettiin edellä esitetyssä valmistuksessa.

Esimerkki 17

Yhdiste R

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-oktanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksyylihappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 169-172°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 l) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-oktanoyylikloridilla, valmistettiin 3-(n-oktanamido)-4-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 246-250°C, jota yhdistettä käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 18

Yhdiste K

2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (16,0 g) liuotettiin seokseen, jossa oli tetrahydrofuraania (400 ml) ja etanolia (100 ml) ja joka sisälsi vesipitoista fluoriboorihappoa (100 ml, väkevyys 40 % p/t). Sekoitettua seosta

hydrattiin platinaoksidin (2,0 g) avulla huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa. 6 tunnin kuluttua seos suodatettiin, jäännös pestiin dietyylieetterillä (100 ml) ja yhdistetyt suodokset väkevöitiin tyhjössä siksi, kunnes kiinteä aine erottui. Seos säädettiin pH-arvoon 7 käsittelemällä natriumhydroksidin vesiliuoksella (väkevyys 50 % p/t) ja säädettiin sitten pH-arvoon 4-5 jääetikkahapon avulla. Seos uutettiin dietyylieetterillä (3 x 100 ml) ja eetteriliuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteätä ainetta. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen tolueenin ja heksaanin seoksesta (yhtä suuret tilavuusosat kumpaakin), jolloin saatiin (RS)-2-(n-pentadekyyli)-indoliini-6-karboksyylihappoa (7,3 g) värittömän kiinteän aineen muodossa, sp. 119-122°C.

Vastaava hydrokloridisuola valmistettiin seuraavasti: Liuosta, jossa oli (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappoa (3,0 g) etanolissa (30 ml), käsiteltiin kloorivetykaasun kyllästetyllä etanoliliuoksella (50 ml, väkevyys 34 % p/t). Sitten lisättiin vedetöntä dietyylieetteriä seokseen siksi, kunnes kiinteä aine erottui. Tämä kiinteä aine otettiin talteen ja pestiin dietyylieetterillä (2 x 100 ml), jolloin saatiin (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridia (2,7 g) värittömän kiinteän aineen muodossa, sp. 230-240°C (hajoaa).

(RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihapon natriumsuola valmistettiin seuraavasti:
(RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappoa (10,0 g) kuumassa etanolissa (250 ml) käsiteltiin natriumhydroksidin vesiliuoksella (20 ml, väkevyys 10 % p/t). Seoksen annettiin jäähtyä, jolloin kiinteä aine saostui ja otettiin talteen. Tämä kiinteä aine pestiin vähäisellä vesimäärällä ja sitten asetonilla ja kiteytettiin uudelleen etanolin ja veden seoksesta (95:5), jolloin saatiin natrium-(RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksylaattia (4,9 g) värittömien kiteiden muodossa, sp. suurempi kuin 320°C (hajoaa).

Esimerkki 19

Yhdiste S

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-tridekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 153-156°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-tridekanoyylikloridilla, valmistettiin 3-(n-tridekanamido)-4-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 243-247°C, jota käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 20

Yhdiste T

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-nonadekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-oktadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 116-118°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla ja n-dekanoyylikloridi n-nonadekanoyylikloridilla, valmistettiin 4-(n-nonadekanamido)-3-metyylibentsoehappo värittömien levyjen muodossa, sp. 197-199°C, jota yhdistettä käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 21

Yhdiste U

Liuosta, jossa oli 2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (15,0 g) etanolissa (50 ml) ja joka sisälsi kloorivetykaasun liuosta etanolissa (100 ml, väkevyys 34 % p/t), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3 tuntia. Liuos kaadettiin murskatun jään ja veden seokseen ja saostunut kiinteä aine otettiin talteen. Kiteytettäessä uudelleen etanolista (100 ml) ja käsiteltäessä samalla hiilellä saatiin etyyli-2-(undekyyli)-indoli-5-karboksylaattia (7,5 g) valkoisten kiteiden muodossa, sp. 76-77°C.

Esimerkki 22

Yhdiste AA

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-henikosanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-ikosyyli)indoli-5-karboksyylihappo kuohkean kiinteän aineen muodossa, sp. 110-112°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 l) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla ja n-dekanoyylikloridi n-henikosanyylikloridilla, valmistettiin 4-(n-henikosanamido)-3-metyylibentsoehappo kuohkean kiinteän aineen muodossa, sp. 189-193°C, jota käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 23

Yhdiste V

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-nonadekanamido)-4-metyylibentsoehapolla,

valmistettiin 2-(n-oktadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo vaaleankeltaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 129-131°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-nonadekanoyylikloridilla, valmistettiin 3-(n-nonadekanamido)-4-metyylibentsoehappo ruskeankeltaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 233-236°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 24

Yhdiste W

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-dodekanamido)-2-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-undekyyli)indoli-4-karboksyylihappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 108-111°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 3 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-heksadekanamido)-2-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi n-dodekanoyylikloridilla, valmistettiin 3-(n-dodekanamido)-2-metyylibentsoehappo valkoisen jauheen muodossa, sp. 162-166°C, jota yhdistettä käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 25

Yhdiste X

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-nonamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-oktyyli)indoli-5-karboksyylihappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 136-138°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla ja n-dekanoyylikloridi n-nonanoyylikloridilla, valmistettiin 4-(n-nonanamido)-3-metyylibentsoehappo valkoisen kiteisen kiinteän aineen muodossa, sp. 196-199°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 26

Yhdiste Y

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-tridekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 114-117°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla ja n-dekanoyylikloridi n-tridekanoyylikloridilla, valmistettiin 4-(n-tridekanamido)-3-metyylibentsoehappo valkoisen kiteisen kiinteän aineen muodossa, sp. 201-203°C, jota yhdistettä käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 27

Yhdiste Z

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-dekanamido)-2-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-nonyyli)indoli-4-karboksyylihappo vaaleankeltaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 92-94°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 3 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-heksadekanamido)-2-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-heksadekanoyylikloridi n-dekanoyylikloridilla, valmistettiin 3-(n-dekanamido)-2-metyylibentsoehappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 160-164°C, jota yhdistettä käytettiin edellä esitetyssä valmistuksessa.

Esimerkki 28

Yhdiste CC

Liuosta, jossa oli 2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (14,0 g) etanolissa (70 ml) ja joka sisälsi kloorivetykaasun etanoliliuosta (100 ml, väkevyys 5 % p/t), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 5 tuntia. Kiinteä aine, joka kiteytyi jäähdytettäessä, otettiin talteen, pestiin kevytpetrolieetterillä (kp. 40-60°C) ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin etyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaattia (9,1 g) vaaleanpunaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 83-86°C.

Esimerkki 29

Yhdiste DD

Liuosta, jossa oli 2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (18,4 g) etanolissa (80 ml) ja joka sisälsi kloorivetykaasun liuosta etanolissa (110 ml, väkevyys 34 % p/t), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Tämä liuos kaadettiin veteen ja kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin etyyli-2-(n-heptyyli)-indoli-5-karboksylaattia (10,7 g) nahan väristen kiteiden muodossa, sp. 66-69°C.

Esimerkki 30

Yhdiste EE

Liuosta, jossa oli 2-(n-pentadekyyli)indoli-4-karboksyylihappoa (15 g) etanolissa (100 ml) ja joka sisälsi kloorivetykaasun liuosta etanolissa (100 ml, väkevyys 35 % p/t), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Jäähdyttämisen

jälkeen tämä liuos kaadettiin veteen ja kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin etyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-4-karboksylaattia (12,4 g) vaaleankeltaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 42-45°C.

Esimerkki 31

Yhdiste JJ

Liuosta, jossa oli 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (15,0 g) metanolissa (200 ml) ja joka sisälsi kloorivetyhapon vesiliuosta (10 ml, väkevyys 36,5 % p/t), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 8 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä noin puoleen tilavuuteen, laimennettiin dietyylieetterillä (300 ml) ja pestiin vedellä. Liuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla, haihdutettiin sitten tyhjössä ja jäännös kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia (10,5 g) vaalean jauheen muodossa, sp. 84-86°C.

Esimerkki 32

Yhdiste KK

Liuosta, jossa oli 2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (15,0 g) n-butanolissa (100 ml) ja joka sisälsi kloorivetyhapon vesiliuosta (10 ml, väkevyys 36,5 % p/t), kuumennettiin höyryhauteella 8 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä noin puoleen tilavuuteen, lisättiin dietyylieetteriä (300 ml) ja liuos pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihdutettaessa liuotin tyhjössä saatiin jäännös, joka kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin n-butyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaattia (9,6 g) vaalean jauheen muodossa, sp. 74-76°C.

Esimerkki 33

Yhdiste II

Liuosta, jossa oli 2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (13,8 g) etanolissa (80 ml) ja joka sisälsi kloorivetykaasun

etanoliliuosta (100 ml, väkevyys 39 % p/t), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Jäähdytettäessä erottunut kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin etyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaattia (11,2 g) nahanvärisen jauheen muodossa, sp. 77-79°C.

Esimerkki 34

Yhdiste HH

Liuosta, jossa oli 2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (17,4 g) n-butanolissa (100 ml) ja joka sisälsi vesipitoista kloorihappoa (10 ml, väkevyys 36,5 % p/t), kuumennettiin höyryhauteella 18 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä noin puoleen tilavuuteen ja jäännös liuotettiin dietyylieetteriin. Eetteriliuos pestiin vedellä (2 x 50 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Haihdutettaessa liuotin tyhjössä saatiin kiinteä aine, joka kiteytettiin uudelleen kevytpetrolieetteristä (kp. 40-60°C) ja sitten metanolista, jolloin saatiin n-butyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksylaattia (12,2 g) valkoisen jauheen muodossa, sp. 79-80°C.

Esimerkki 35

Yhdiste GG

Liuosta, jossa oli 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (15,0 g) n-butanolissa (100 ml) ja joka sisälsi kloorivetyhapon vesiliuosta (10 ml, väkevyys 36,5 % p/t), kuumennettiin höyryhauteella 16 tuntia. Liuos väkevöitiin tyhjössä noin puoleen tilavuuteen ja jäähdytettäessä kiteytynyt kiinteä aine otettiin talteen ja pestiin kevytpetrolieetterillä (kp. 40-60°C), jolloin saatiin n-butyyli-2-(n-undekyyli)-indoli-6-karboksylaattia (11,3 g) valkoisten kiteiden muodossa, sp. 73-76°C.

Esimerkki 36

Yhdiste FF

Liuosta, jossa oli 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa

(11,9 g) etanolissa (50 ml) ja joka sisälsi liuoksen, jossa oli kloorivetykaasua etanolissa (75 ml, väkevyys 39 % p/t), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 4,5 tuntia. Liuos jäähdytettiin ja kiinteä aine otettiin talteen ja liuotettiin dietyylieetteriin ja eetteriliuos pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin jäännös, joka kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin etyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia (6,2 g) erittäin vaaleankeltaisten neulasten muodossa, sp. 84-86°C.

Esimerkki 37

Yhdiste LL

Liuosta, jossa oli 2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (15,0 g) metanolissa (100 ml) ja joka sisälsi vesipitoista kloorivetyhappoa (10 ml, väkevyys 36,5 % p/t), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos liuotettiin sellaiseen seokseen, jossa oli dietyylieetteriä ja tetrahydrofuraania (1:1). Liuos pestiin vedellä (2 x 50 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla, haihdutettiin tyhjössä ja jäännös kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin metyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksylaattia (12,2 g) vaalean jauheen muodossa, sp. 89-92°C.

Esimerkki 38

Yhdiste BB

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 33 on kuvattu valmistettaessa etyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihappo 2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin etyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksylaattia vaaleiden kiteiden muodossa, sp. 88-91°C.

Esimerkki 39

Yhdiste D

Liuosta, jossa oli 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyyli-

happoa (15,0 g) kuumassa etanolissa (100 ml), käsiteltiin liuoksella, jossa oli natriumhydroksidia (2,0 g) vedessä (50 ml), jolloin saatiin valkoinen sakka. Tämä sakka kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta etanolista (1:1) (300 ml), jolloin saatiin natrium-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaattia (14,8 g) valkoisten kiteiden muodossa, sp. suurempi kuin 340°C.

Esimerkki 40

Yhdiste C

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 39 on kuvattu valmistettaessa natrium-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin natrium-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia värittömien neulasten muodossa, sp. suurempi kuin 340°C.

Esimerkki 41

Yhdiste MM

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 35 on kuvattu valmistettaessa n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-pentadekyyli)indoli-4-karboksyylihapolla, valmistettiin n-butyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-4-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 40-42°C.

Esimerkki 42

Yhdiste NN

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-pentadekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-tetradekyyli)indoli-5-karboksyylihappo nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 117-120°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-pentadekanoyylikloridilla ja 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 4-(n-pentadekanamido)-3-metyylibentsoehappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 198-201°C, jota yhdistettä käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 43

Yhdiste OO

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-heptadekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-heksadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 108-110°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-heptadekanoyylikloridilla ja 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 4-(n-heptadekanamido)-3-metyylibentsoehappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 197-200°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 44

Yhdiste PP

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-ikosanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-nonadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 110-111°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-ikosanoyylikloridilla ja 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 4-(n-ikosanamido)-3-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 193-196°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 45

Yhdiste QQ

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 4-(n-tetrakosanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-trikosyyli)indoli-5-karboksyylihappo nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 112-114°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-tetrakosanoyylikloridilla ja 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 4-(n-tetrakosanamido)-3-metyylibentsoehappo nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 184-189°C, jota käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 46

Yhdiste RR

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo (RS)-4-(2-metyyliundekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin (RS)-2-(1-metyylidekyyli)indoli-5-karboksyylihappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 103-106°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi (RS)-2-metyyliundekanoyylikloridilla ja 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin (RS)-4-(2-metyyliundekanamido)-3-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 186-190°C, jota käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 47

Yhdiste SS

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-pentadekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-tetradekyyli)indoli-6-karboksyylihappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 147-150°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-pentadekanoyylikloridilla, valmistettiin 3-(n-pentadekanamido)-4-metyylibentsoehappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 238-241°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 48

Yhdiste TT

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-heptadekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-heksadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo keltaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 136-140°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoe-

happoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-heptadekanoyylikloridilla, valmistettiin 3-(n-heptadekanamido)-4-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 238-240°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 49

Yhdiste UU

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 3-(n-heneikosanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-eikosyyli)indoli-6-karboksyylihappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 133-135°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-heneikosanoyylikloridilla, valmistettiin 3-(n-heneikosanamido)-4-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 230-234°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 50

Yhdiste VV

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)-indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo (RS)-3-(2-metyyliundekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin (RS)-2-(1-metyylidekyyli)indoli-6-karboksyylihappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 81-84°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi (RS)-2-metyyliundekanoyylikloridilla, valmistettiin (RS)-3-(2-metyyliundekan-

amido)-4-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 233-236°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 51

Yhdiste WW

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 2-(n-dekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-nonyyli)indoli-7-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 152-155°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa 3-amino-4-metyylibentsoehappo 2-amino-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-dekanamido-3-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 114-116°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 52

Yhdiste XX

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo 2-(n-dodekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-undekyyli)indoli-7-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 155-159°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappoa, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi n-dodekanoyylikloridilla ja 3-amino-4-metyylibentsoehappo 2-amino-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin 2-(n-dodekanamido)-3-metyylibentsoehappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp.

114-116°C, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 53

Yhdiste S

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 39 on kuvattu valmistettaessa natrium-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin natrium-2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaattihydraatti värittömien neulasten muodossa, sp. suurempi kuin 340°C.

Esimerkki 54

Yhdiste L

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 39 on kuvattu valmistettaessa natrium-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-pentadekyyli)-indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-nonyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin natrium-2-(n-nonyyli)indoli-6-karboksylaatti värittömien neulasten muodossa, sp. suurempi kuin 340°C.

Esimerkki 55

Yhdiste G

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 39 on kuvattu valmistettaessa natrium-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-pentadekyyli)-indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihapolla ja etanoliasetonilla, valmistettiin natrium-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksylaatti värittömien neulasten muodossa, sp. suurempi kuin 320°C.

Esimerkki 56

Yhdiste YY

2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (45 g) lisättiin seokseen, jossa oli tetrahydrofuraania (250 ml), jääetikka-

happoa (50 ml) ja perkloorihappoa (25 ml, väkevyys 70 % p/t). Seosta hydrattiin käyttäen hiilellä olevaa palladiumia (5 % p/p, 5 g) huoneen lämpötilassa ja ilmakehän paineessa. Kun vedyn kulutus oli päättynyt (6 tunnin kuluttua) suodatettiin seos piimaan lävitse ja jäännös pestiin tetrahydrofuraanilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt suodokset säädettiin pH-arvoon 4 käsittelemällä natriumhydroksidin vesiliuoksella (väkevyys 50 % p/t). Seos laimennettiin vedellä (200 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (3 x 200 ml). Dietyylieetteriliuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettaessa tyhjössä saatiin kiinteätä ainetta. Tämä kiinteä aine liuotettiin dietyylieetteriin (100 ml) ja liuosta käsiteltiin ylimäärin käytetyllä kloorivedyn etanoliliuoksella (väkevyys 38 % p/t,30 ml). Seos laimennettiin dietyylieetterillä (1000 ml) ja muodostunut kiinteä aine otettiin talteen. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo-hydrokloridia (27,6 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 175-179°C (hajoaa).

Vastaava perusindoliini valmistettiin seuraavasti: (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo-hydrokloridia (32,9 g) etanolissa (150 ml), joka sisälsi natriumhydroksidia (10 g) ja vettä (38 ml), sekoitettiin ja palautusjäähdytettiin 1,5 h. Kuumaan liuokseen lisättiin jääetikkahappoa (15 ml) ja seos jäähdytettiin lämpötilaan 0°C ja laimennettiin sitten vedellä (600 ml). Kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappoa (25,7 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 99-103°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 18 on kuvattu valmistettaessa natrium-(RS)-2-(n-pentadekyyli)-indoliini-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihapolla, valmistettiin natrium-(RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksylaatti nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. suurempi kuin 300°C.

Esimerkki 57

Yhdiste ZZ

Seosta, jossa oli 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (62,5 g), perkloorihappoa (40 ml, väkevyys 70 % p/t) ja jääetikkahappoa (400 ml), hydrattiin hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa (5 % p/t, 8,0 g) lämpötilassa 80-90°C ja ilmakehän paineessa. Kun vedyn kulutus oli päättynyt (4 tunnin kuluttua) suodatettiin kuuma seos ja jäännös pestiin kuumalla (80°C) jääetikkahapolla (500 ml). Yhdistetyt suodokset väkevöitiin tyhjössä 450 ml:ksi ja kaadettiin jään päälle (1000 g). Seos säädettiin pH-arvoon 9 käsittelemällä natriumhydroksidin vesiliuoksella (väkevyys 50 % p/t) ja säädettiin sitten pH-arvoon 4-5 jääetikkahapon avulla. Kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä (3 x 100 ml) ja kuivattiin. Kiinteä aine liuotettiin kiehuvaan etanoliin, sitä käsiteltiin hiilellä ja liuos suodatettiin. Suodosta käsiteltiin ylimäärin käytetyllä kloorivedyn etanoliliuoksella (90 ml, väkevyys 37 % p/t) ja seos jäähdytettiin ja laimennettiin sitten dietyylieetterillä (750 ml). Kiinteä aine otettiin talteen ja sitä käsiteltiin esimerkin 56 mukaisesti, jolloin saatiin (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappoa (47,4 g) nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 123-125°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 18 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridia, mutta korvattaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridi valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 247-250°C (hajoaa).

Esimerkki 58

Yhdiste AAA

Perkloorihappoa (3 ml) lisättiin kuumaan liuokseen, jossa oli 2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa jääetikkahapossa

(60 ml), ja seosta hydrattiin normaalipaineessa käyttäen hiilellä olevaa palladiumia (5 % p/t, 0,07 g) katalyyttinä. 3,5 tunnin kuluttua kuuma seos suodatettiin ja jäännös pestiin kuumalla jääetikkahapolla (30 ml). Yhdistettyjen suodosten pH säädettiin arvoon 6 10 %:sella p/t natriumhydroksidiliuoksella. Seos uutettiin dietyylieetterillä (2 x 75 ml) ja eetteriliuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuosta käsiteltiin kyllästetyllä kloorivetykaasuliuoksella etanolissa hydrokloridin saostamiseksi. Kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappohydrokloridia (5,6 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 165-170°C (hajoaa).

(RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo valmistettiin käsittelemällä kloorivetysuolan (12,3 g) sekoitettua suspensiosta vedessä (100 ml) liuoksella, jossa oli natriumkarbonaattia (3 g) vedessä (100 ml). Seos uutettiin dietyylieetterillä (2 x 100 ml) ja eetteriliuos kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihdutettaessa eetteriliuos tyhjössä saatiin (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappoa (10,7 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 102-104°C.

Esimerkki 59

Yhdiste ABB

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 57 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 2-(n-dekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-heptyyli)indoliini-5-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 109-112°C.

Esimerkki 60

Yhdiste ACC

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 57 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 2-(n-dekyyli)indoli-

6-karboksyylihappo 2-(n-dekyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 110-112°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 18 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridia, mutta korvattaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-5-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo-hydrokloridi valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 182-184°C (hajoaa).

Esimerkki 61

Yhdiste ADD

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 56 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo-hydrokloridia, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksyylihappo 2-(n-heptadekyyli)-indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-heptadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo ruskean kiinteän aineen muodossa, sp. 101-103°C.

Esimerkki 62

Yhdiste AEE

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 57 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa 2-(n-dekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-heptyyli)indoliini-6-karboksyylihappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 139-142°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 18 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridia, mutta korvattaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (RS)-2-(n-heptyyli)indoliini-6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-heptyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridi valkoisen

kiinteän aineen muodossa, sp. 255-260°C (hajoaa).

Esimerkki 63

Yhdiste AFF

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 56 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo-hydrokloridia, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksyylihappo 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo vaalean oranssin kiinteän aineen muodossa, sp. 120-123°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 18 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridia, mutta korvattaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridi valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 232-234°C (hajoaa).

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 18 on kuvattu valmistettaessa natrium-(RS)-2-(n-pentadekyyli)-indoliini-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihapolla, valmistettiin natrium-(RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksylaattia valkoisen jauheen muodossa, sp. suurempi kuin 300°C.

Esimerkki 64

Yhdiste AGG

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 56 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappokloridia, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)-indoli-5-karboksyylihappo 2-(n-tetradekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-tetradekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo vaaleankeltaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 117-119°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 18 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridia, mutta korvattaessa (RS)-2-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (RS)-2-(n-tetradekyyli)indoliini-6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-2-(n-tetradekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridi valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 244-250°C (hajoaa).

Esimerkki 65

Yhdiste AHH

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 33 on kuvattu valmistettaessa etyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihappo (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihapolla (valmistettu siten kuin edellä esimerkissä 63 on kuvattu), valmistettiin (RS)-etyyli-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksylaatti-hydrokloridi vaaleanpunaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 136-138°C.

Esimerkki 66

Yhdiste AII

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 31 on kuvattu valmistettaessa metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)-6-karboksyylihappo 2-(n-heptyyli-indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin metyyli-2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 86-89°C.

Esimerkki 67

Yhdiste AJJ

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 33 on kuvattu valmistettaessa etyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihappo 2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin etyyli-2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksylaatti keltaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 83-86°C.

Esimerkki 68

Yhdiste AKK

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 35 on kuvattu valmistettaessa n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin n-butyyli-2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 79-83°C.

Esimerkki 69

Yhdiste ALL

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 35 on kuvattu valmistettaessa n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmitettiin n-butyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 72-74°C.

Esimerkki 70

Yhdiste AMM

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 33 on kuvattu valmistettaessa etyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihappo 2-(n-tridekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin etyyli-2-(n-tridekyyli)indoli-6-karboksylaatti nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 83-85°C.

Esimerkki 71

Yhdiste ANN

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 31 on kuvattu valmistettaessa metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin metyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 90-91°C.

Esimerkki 72

Yhdiste AOO

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 33 on kuvattu valmistettaessa etyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihappo 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin etyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 90-92°C.

Esimerkki 73

Yhdiste APP

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 35 on kuvattu valmistettaessa n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin n-butyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 76-79°C.

Esimerkki 74

Yhdiste AQQ

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 35 on kuvattu valmistettaessa n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-ikosyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin n-butyyli-2-(n-ikosyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 91-94°C.

Esimerkki 75

Yhdiste ARR

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 35 on kuvattu valmistettaessa n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin n-butyyli-2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 71-74°C.

Esimerkki 76

Yhdiste ASS

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 31 on kuvattu valmistettaessa metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin metyyli-2-(n-heptyyli)indoli-5-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 85-88°C.

Esimerkki 77

Yhdiste ATT

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 31 on kuvattu valmistettaessa metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 78-81°C.

Esimerkki 78

Yhdiste AUU

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 35 on kuvattu valmistettaessa n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin n-butyyli-2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksylaatti nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 68-70°C.

Esimerkki 79

Yhdiste AVV

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 31 on kuvattu valmistettaessa metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin metyyli-2-(n-dodekyyli)indoli-5-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 80-83°C.

Esimerkki 80

Yhdiste AWW

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 31 on esitetty valmistettaessa metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappo 2-(n-heptadekyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin metyyli-2-(n-heptadekyyli)indoli-5-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 95-97°C.

Esimerkki 81

Yhdiste AXX

Natriumhydridiä (0,32 g, 50 %:nen öljydispersio) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappoa (2 g, valmistettu edellä esimerkissä 57 kuvatulla tavalla) kuivassa dimetyyliformamidissa (50 ml). Kun lisääminen oli päättynyt, lämmitettiin seosta höyryhauteella 1 tunti samalla sekoittaen ja lisättiin 3-kloori-1,2-propaanidiolia (0,8 g). Seosta lämmitettiin höyryhauteella 20 tuntia samalla sekoittaen. Liuotin haihdutettiin sitten kuiviin ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin. Dikloorimetaanissa oleva liuos pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin ja liuotin haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljyä, joka jähmettyi hitaasti. Tämä kiinteä aine pestiin petrolieetterillä (kp. 60-80°C), suodatettiin ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin (RS)(RS)-2,3-dihydroksiprop-1-yyli-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksylaattia (1,5 g) vaalean jauheen muodossa, sp. 102-110°C.

Esimerkki 82

Yhdiste BB

Raney-nikkeliä (5 g) lisättiin liuokseen, jossa oli etyyli-2-(n-pentadekyyli)-3-metyylitioindoli-5-karboksylaattia (0,5 g) dioksaanissa (25 ml) ja seosta kuumennettiin höyryhauteella 1 tunti. Seos suodatettiin kuumana ja suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin valkoista kiinteätä ainetta. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen petroli-

eetteristä (kp. 60-80°C), jolloin saatiin etyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksylaattia (0,35 g), sp. 89-91°C.

Lähtöaineena käytetty etyyli-2-(n-pentadekyyli)-3-metyylitioindoli-5-karboksylaatti valmistettiin seuraavasti: Liuos, jossa oli tert-butyyli-hypokloriittia (5,4 g) metyleenikloridissa (30 ml), lisättiin tipottain sekoitettuun liuokseen, jossa oli etyyli-4-aminobentsoaattia (8,3 g) metyleenikloridissa (100 ml), lämpötilassa -65°C. 15 minuutin kuluttua lisättiin liuos, jossa oli 1-metyylitioheptadekan-2-onia (15 g) metyleenikloridissa (60 ml). Sekoittamista lämpötilassa -65°C jatkettiin 1 tunti ja sitten lisättiin liuos, jossa oli trietyyliamiinia (5 g) metyleenikloridissa (20 ml). Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Sitten lisättiin vettä (50 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin kloroformiin (20 ml) ja sitä käsiteltiin kromatograafisesti piidioksidipatsaassa (45 cm, halkaisija 3,5 cm) käyttäen elutoimisaineena kloroformia. Raakaa etyyli-2-(n-pentadekyyli)-3-metyylidioindoli-5-karboksylaattia (4,2 g) saatiin oranssinvärisenä kiinteänä aineena sp. 55-60°C.

1-metyylitioheptadekan-2-oni valmistettiin synteettisesti seuraavasti:

1) Sekoitettua seosta, jossa oli 1-metyylisulfinyyliheptadekan-2-onia (10 g), vettä (100 ml), natriummetabisulfaattia (50 g) ja dioksaania (50 ml), kuumennettiin höyryhauteella 18 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja uutettiin dietyylieetterillä (2 x 100 ml). Eetteriuute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1-metyylitioheptadekan-2-onia (5,7 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 38-40°C.

2) Liuos, jossa oli trifluorietikkahappoanhydridiä (1,68 g) asetonissa (5 ml), lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli 1-metyylisulfinyyliheptadekan-2-onia (1,58 g) ja natriumjodidia (1,8 g) asetonissa (10 ml), joka oli jäähdy-

dytetty jääkylvyn avulla. Seosta sekoitettiin vielä 10 minuuttia ja se haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin vettä (50 ml) ja seos uutettiin dietyylieetterillä (2 x 40 ml). Eetteriuute pestiin natriumtiosulfaatin (3 g) vesiliuoksella (50 ml), kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 1-metyylitioheptadekan-2-onia (1,3 g), sp. 40°C.

Esimerkki 83

Yhdiste G

Sekoitettua seosta, jossa oli 4-(n-heksadekanamido)-3-metyylibentsoehappoa (4 g), kalium-tert-butoksidia (4 g) ja dietyylianiliinia (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 3,5 tuntia. Fraktio, joka kiehui lämpötilassa alle 200°C reaktion aikana, otettiin talteen. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja se hapotettiin sitten 10 %:sella p/t kloorivetyhapolla. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen tolueenista, jolloin saatiin 2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo (2,7 g), sp. 108-110°C.

Esimerkki 84

Yhdiste C

Seosta, jossa oli 3-(n-dodekanamido)-4-metyylibentsoehappoa (4 g), kalium-tert-butoksidia (4 g) ja dietyylianiliinia (10 ml), käsiteltiin samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 83 on kuvattu, jolloin saatiin 2-(n-undekyyli)-indoli-6-karboksyylihappoa (2,6 g), sp. 156-158°C.

Esimerkki 85

Yhdiste AYY

Boraanin tetrahydrofuraaniliuosta (134 ml, väkevyys 1M) lisättiin annoksittain (13 x 10 ml) 20 minuutin kuluessa sekoitettuun liuokseen, jossa oli metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaattia (19,9 g) kuivan tetrahydrofuraanin (330 ml) ja kuivan etyyliasetaatin (330 ml) seoksessa, jolloin reaktiolämpötila pidettiin arvossa 50°C ulkopuolisen lämmittämisen avulla. Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin

palautusjäähdyttäen 1,5 tuntia ja metanolia lisättiin sitten (330 ml) palautusjäähdytettyyn seokseen 10 minuutin kuluessa. Seosta kuumennettiin edelleen palautusjäähdyttäen 30 minuuttia ja siihen lisättiin vettä (50 ml). Seos tislattiin ilmakehän paineessa orgaanisten liuotinten poistamiseksi, jolloin saatiin keltainen jäännös. Tätä jäännöstä hangattiin veden (50 ml) kanssa, jolloin saatiin kiinteä aine, joka otettiin talteen ja pestiin vedellä (100 ml). Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen metanolista (100 ml) (samalla hiilellä käsitellen) ja sitten tolueenista, jolloin saatiin metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaattia (10 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 85-89°C.

1) Lähtöaineena käytetty metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti valmistettiin seuraavasti:
Fosforioksikloridia (27,5 ml) lisättiin tipottain 20 minuutin kuluessa sekoitettuun N,N-dimetyylidodekanamidiin (84,9 g) huoneen lämpötilassa. Seoksen lämpötila nousi lisäämisen aikana arvoon 50°C. Seosta sekoitettiin ja sitä kuumennettiin lämpötilassa 90°C 15 minuuttia ja tämän jälkeen sekoitettuun seokseen lisättiin annoksittain metyyli-indoli-6-karboksylaattia (33,4 g) 10 minuutin kuluessa, jolloin seoksen lämpötila pidettiin arvossa 90°C lisäämisen aikana. Seosta sekoitettiin sitten 2 tuntia lämpötilassa 90°C ja se kaadettiin jäähän. Vesipitoinen seos uutettiin kloroformilla (3 x 300 ml) ja uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin punaisenruskea öljy. Tämä öljy liuotettiin kiehuvaan metanoliin (100 ml), liuosta käsiteltiin hiilellä ja liuos suodatettiin ja jäähdytettiin (0°C), jolloin saatiin metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaattia (26,7 g) nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 167-169°C.

Esimerkki 86

Yhdiste AZZ

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 on

kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-oktanoyyli)indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin metyyli-3-(n-oktyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 78-79°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyylioktanamidilla, valmistettiin metyyli-3-(n-oktanoyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 205-208°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen jääetikkahaposta, jota yhdistettä käytettiin edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 87

Yhdiste BAA

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)-indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-heksadekanoyyli)indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin metyyli-3-(n-heksadekyyli)-indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 89-94°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on esitetty valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvaamalla N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyyliheksadekanamidilla, valmistettiin metyyli-3-(n-heksadekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 156-158°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 88

Yhdiste BBB

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)-indoli-6-karboksylaatilla,valmistettiin metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 92-94°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa N,N-dimetyylidodekanamidi N,N dimetyylioktadekanamidilla, valmistettiin metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 153-155°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 89

Yhdiste BCC

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-heksadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin metyyli-3-(n-heksadekyyli)indoli-5-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 85-87°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa metyyli-indoli-6-karboksylaatti metyyli-indoli-5-karboksylaatilla ja N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyyliheksadekanamidilla, val-

mistettiin metyyli-3-(n-heksadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 158-160°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 90

Yhdiste BDD

Liuos, jossa oli natriumhydroksidia (15 g) vedessä (100 ml), lisättiin tipottain 30 minuutin kuluessa palautusjäähdytettyyn liuokseen, jossa oli metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaattia (12,8 g, valmistettu esimerkissä 85 kuvatulla menetelmällä) metanolissa (800 ml). Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 12 tuntia. Seos väkevöitiin sitten 500 ml:n tilavuuteen ja siihen lisättiin vettä (400 ml). Kun oli jäähdytetty lämpötilaan 0°C, otettiin kiinteä aine talteen ja liuotettiin kuumaan jääetikkahappoon (300 ml). Liuos kaadettiin veteen (800 ml) ja kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä (4 x 100 ml) ja kuivattiin lämpötilassa 60°C.

Kiteytettäessä tämä kiinteä aine uudestaan metanolista saatiin 3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappo (9,0 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 181-184°C.

Esimerkki 91

Yhdiste BEE

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 90 on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-oktyyli)indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin 3-(n-oktyyli)indoli-6-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 195-197°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen tolueenista.

Esimerkki 92

Yhdiste BFF

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 90 on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-heksadekyyli)indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin 3-(n-heksadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 174-178°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista.

Esimerkki 93

Yhdiste BGG

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 90 on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin 3-(n-oktadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 172-174°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista.

Esimerkki 94

Yhdiste BHH

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 90 on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-heksadekyyli)indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin 3-(n-heksadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 114-116°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen jääetikkahaposta.

Esimerkki 95

Yhdiste BII

Seosta, jossa oli (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappoa (13,3 g), natriumhydroksidia (13,3 g), vettä (40 ml), etanolia (160 ml) ja metyylijodidia (15 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1 tunti. Sitten lisättiin metyyli-

jodidia (5 ml) ja seosta kuumennettiin 1 tunti, se kaadettiin sitten veteen ja hapotettiin etikkahapolla. Tuote otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin (RS)-1-metyyli-2-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (8,9 g) valkoisten neulasten muodossa, sp. 121-124°C.

Esimerkki 96

Yhdiste BJJ

Seosta, jossa oli (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo-hydrokloridia (6,8 g), natriumhydroksidia (6,8 g), vettä (25 ml), etanolia (75 ml) ja metyylijodidia (10 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1 tunti. Sitten lisättiin metyylijodidia (5 ml) ja seosta kuumennettiin 30 minuuttia, se kaadettiin sitten veteen ja hapotettiin etikkahapolla. Tuote otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin (RS)-1-metyyli-2-(n-undekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo (3,0 g) valkoisten neulasten muodossa, sp. 102-104°C.

Esimerkki 97

Yhdiste BKK

Metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-5-karboksylaattia (17,30 g) suspendoitiin jääetikkahappoon (400 ml), joka sisälsi perkloorihappoa (11 ml, 70 % p/t) ja hydrattiin hiilellä olevan palladiumin (5 % p/p, 15 g) läsnäollessa ilmakehän paineessa lämpötilassa 80-90°C. Seos suodatettiin sitten kuumana piimaan lävitse ja kaadettiin veteen (150 ml), jolloin saatiin vaalea kiinteä aine. Tämä kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja liuotettiin etyyliasetaatti (1000 ml). Etyyliasetaattiliuos pestiin natriumkarbonaatin vesiliuoksella (väkevyys 2N, 150 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Orgaaninen liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin (RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaattia vaalen kiinteän aineen muodossa, jota käytettiin sitä enempää puhdistamatta.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaattia, mutta korvattaessa N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyylioktadekanamidilla ja metyyli-indoli-6-karboksylaatti metyyli-indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, jota käytettiin edellä mainitussa valmistuksessa sitä enempää puhdistamatta.

Esimerkki 98

Yhdiste BLL

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 97 on kuvattu valmistettaessa (RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaattia, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti metyyli-3-(n-dekanoyyli)indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-metyyli-3-(n-dekyyli)indoliini-5-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 53-55°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyylidekanamidilla ja metyyli-indoli-6-karboksylaatti metyyli-indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin metyyli-3-(n-dekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 173-175°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 99

Yhdiste BMM

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 97 on kuvattu valmistettaessa (RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaatti, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti metyyli-3-(n-oktanoyy-

li)indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-metyyli-3-(n-oktyyli)indoliini-5-karboksylaatti kiinteän aineen muodossa, jolla oli alhainen sulamispiste.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyylioktanamidilla ja metyyli-indoli-6-karboksylaatti metyyli-indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin metyyli-3-(n-oktanoyyli)indoli-5-karboksylaatti kiinteän aineen muodossa, sp. 102-105°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 100

Yhdiste BNN

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 97 on kuvattu valmistettaessa (RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaatti, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti metyyli-3-(n-heksadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-metyyli-3-(heksadekyyli)indoliini-5-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 69-71°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyyliheksadekanamidilla ja metyyli-indoli-6-karboksylaatti metyyli-indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin metyyli-3-(n-heksadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti kiinteän aineen muodossa, sp. 158-160°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 101

Yhdiste BOO

(RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaattia

(13,6 g) etanolissa (380 ml), joka sisälsi kaliumhydroksidia (2,7 g) ja vettä (50 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen samalla sekoittaen 24 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin vaalea kiinteä aine. Tämä kiinteä aine liuotettiin veteen ja liuosta käsiteltiin hiilellä ja suodatettiin piimaan lävitse. Sekoitettuun liuokseen lisättiin hitaasti jääetikkahappoa (50 ml) ja vaalea kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin (RS)-3-(n-oktadekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (9,1 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 84-87°C.

Esimerkki 102

Yhdiste BPP

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 101 on esitetty valmistettaessa (RS)-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa (RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaatti (RS)-metyyli-3-(n-dekyyli)indoliini-5-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-3-(n-dekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo kermanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 88-90°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen petrolieetteristä (kp. 60-80°C).

Esimerkki 103

Yhdiste BQQ

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 101 on kuvattu valmistettaessa (RS)-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa (RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaatti (RS)-metyyli-3-(n-oktyyli)indoliini-5-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-3-(n-oktyyli)indoliini-5-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 128-130°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista.

Esimerkki 104

Yhdiste BRR

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 101 on

kuvattu valmistettaessa (RS)-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo, mutta korvattaessa (RS)-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaatti (RS)-metyyli-3-(n-heksadekyyli)indoliini-5-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-3-(n-heksadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 78-80°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen petrolieetteristä (kp. 40-60°C).

Esimerkki 105

Yhdiste BRR

Vapaa emäs (8,7 g, valmistettu edellä esimerkissä 104 kuvatulla tavalla) liuotettiin dietyylieetteriin (200 ml) ja liuos suodatettiin piimaan lävitse. Liuosta käsiteltiin kloorivetyhapon vesiliuoksella (3 ml, väkevyys 36,5 % p/t) ja saostunut kiinteä aine otettiin talteen. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin (RS)-3-(n-heksadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo-hydrokloridi (7,4 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 141-143°C.

Esimerkki 106

Yhdiste BSS

(RS)-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappoa (2,0 g) mesityleenissä (20 ml) käsiteltiin hiilellä olevalla palladiumilla (5 % p/p, 0,15 g) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla kuumana ja liuotin haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteä aine. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 3-(n-oktadekyyli)indoli-5-karboksyylihappo (1,10 g) nahanvärisen kiinteän aineen muodossa (sp. 110-112°C).

Esimerkki 107

Yhdiste BTT

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 106 on kuvattu valmistettaessa 3-(n-oktadekyyli)indoli-5-karboksyyli-

happo, mutta korvattaessa (RS)-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo (RS)-3-(n-oktyyli)indoliini-5-karboksyylihapolla, valmistettiin 3-(n-oktyyli)indoli-5-karboksyylihappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 151-154°C.

Esimerkki 108

Yhdiste BUU

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 97 on kuvattu valmistettaessa (RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)-indoliini-5-karboksylaatti, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti metyyli-3-(n-undekanoyyli)indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-metyyli-3-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyyliundekanamidilla, valmistettiin metyyli-3-(n-undekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 173-176°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista,jota käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 109

Yhdiste BVV

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 97 on kuvattu valmistettaessa (RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaatti, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti metyyli-3-(n-dekanoyyli)indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-metyyli-3-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muddossa, sp. 63-65°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)-

indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyylidekanamidilla, valmistettiin metyyli-3-(n-dekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 172-173°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 110

Yhdiste BWW

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 97 on kuvattu valmistettaessa (RS)-metyyli-3-(n-oktadekyyli)indoliini-5-karboksylaatti, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-5-karboksylaatti metyyli-3-(n-pentadekanoyyli)indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-metyyli-3-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 90-92°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 85 1) on kuvattu valmistettaessa metyyli-3-(n-dodekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa N,N-dimetyylidodekanamidi N,N-dimetyylipentadekanamidilla, valmistettiin metyyli-3-(n-pentadekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 154-156°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 111

Yhdiste BXX

(RS)-metyyli-4-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksylaattia (12,4 g) etanolissa (350 ml), joka sisälsi kaliumhydroksidia (3,33 g) ja vettä (45 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 24 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin vaalea kiinteä aine. Tämä kiinteä aine liuotettiin veteen ja liuosta käsiteltiin hiilellä ja se suodatettiin piimaan lävitse. Sekoitettuun liuokseen lisättiin

hitaasti jääetikkahappoa (50 ml) ja vaalea kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin (RS)-3-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (11,9 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 107-111°C.

Esimerkki 112

Yhdiste BYY

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 111 on kuvattu valmistettaessa (RS)-3-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa (RS)-metyyli-3-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksylaatti (RS)-metyyli-3-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-3-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 115-117°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen etyyliasetaatista.

Esimerkki 113

Yhdiste BZZ

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 111 on kuvattu valmistettaessa (RS)-3-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa (RS)-metyyli-3-(n-undekyyli)indoliini-6-karboksylaatti (RS)-metyyli-3-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksylaatilla, valmistettiin (RS)-3-(n-pentadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 105-109°C.

Esimerkki 114

Yhdiste CAA

3-(n-dodekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (16,1 g) hydrattiin jääetikkahapon (200 ml) suspensiossa, joka sisälsi perkloorihappoa (12,2 ml, väkevyys 70 % p/t) hiilellä olevan palladiumin (1,8 g, 5 % p/p) läsnäollessa ilmakehän paineessa lämpötilassa 80-90°C. Seos suodatettiin sitten kuumana piimaan lävitse ja kaadettiin veteen (1500 ml), jolloin saatiin vaalea kiinteä aine. Tämä kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja liuotettiin etyyliasetaattiin (1000 ml). Etyyliasetaattiliuos pestiin natrium-

karbonaatin vesiliuoksella (väkevyys 2N, 150 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Orgaaninen liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin (RS)-3-(n-dodekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (7,9 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa (sp. 100-102°C).

Esimerkki 115
Yhdiste CBB

3-(n-oktadekanoyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (20,5 g) jääetikkahapossa (300 ml), joka sisälsi perkloorihappoa (13 ml, väkevyys 70 % p/t), hydrattiin hiilellä olevan palladiumin läsnäollessa (3 g, 5 % p/p) ilmakehän paineessa ja lämpötilassa 80-90°C. Seos suodatettiin kuumana piimään lävitse ja kaadettiin veteen (1500 ml), jolloin saatiin vaalea kiinteä aine. Tämä kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä (2 x 100 ml) ja liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml). Etyyliasetaattiliuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (väkevyys 2N, 150 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatin avulla. Orgaaninen liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin (RS)-3-(n-oktadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (8,5 g) vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 112-114°C.

1) Lähtöaineena käytetty 3-(n-oktadekanoyyli)indoli-6-karboksyylihappo valmistettiin seuraavasti:
Metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-6-karboksylaattia (35,2 g) metanolissa (1620 ml), joka sisälsi natriumhydroksidia (32 g) ja vettä (49 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja kiinteä aine otettiin talteen. Tämä kiinteä aine suspendoitiin veteen (500 ml) ja suspensioon lisättiin kloorivetyhapon vesiliuosta (20 ml , väkevyys 36 % p/t) samalla nopeasti sekoittaen. Kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen jääetikkahaposta, jolloin saatiin 3-(n-oktadekanoyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (28 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 268-270°C.

87

Esimerkki 116

Yhdiste CCC

3-(n-oktanoyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (39,4 g) jääetikkahapossa (860 ml), joka sisälsi perkloorihappoa (37 ml, väkevyys 70 % p/t), hydrattiin hiilellä olevan palladiumin (17 g, 5 % p/p) läsnäollessa ilmakehän paineessa ja lämpötilassa välillä 80-90°C. Katalyytti poistettiin suodattamalla kuumana piimaan lävitse ja jäähdyttämisen jälkeen erottui kiinteä aine, joka otettiin talteen. Tämä kiinteä aine pestiin dietyylieetterillä (2 x 100 ml) ja liuotettiin etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattiliuos pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (2 x 100 ml, väkevyys 2N) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, ja haihduttamisen jälkeen tyhjössä saatiin vaalea kiinteä aine. Tämä kiinteä aine liuotettiin etyyliasetaattiin (200 ml) ja liuoksen lävitse annettiin poreilla kloorivetykaasua. Saatu kiinteä aine otettiin talteen ja pestiin dietyylieetterillä (2 x 200 ml), jolloin saatiin (RS)-3-(n-oktyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridi (14,5 g) vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 233-234°C (hajoaa).

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 115 1) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-oktadekanoyyli)indoli-6-karboksyylihappoa, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-oktanoyyli)indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin 3-(n-oktanoyyli)indoli-6-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 283-286°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen jääetikkahaposta, jota yhdistettä käytettiin edellä kuvatussa valmistuksessa.

Esimerkki 117

Yhdiste CDD

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 116 on kuvattu valmistettaessa (RS)-3-(n-oktyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridi, mutta korvattaessa 3-(n-oktanoyyli)indoli-6-karboksyylihappo 3-(n-heksadekanoyyli)-

indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-3-(n-heksadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappohydrokloridi valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 204-207°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 115 l) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-oktadekanoyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa metyyli-3-(n-oktadekanoyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-(n-heksadekanoyyli)-indoli-6-karboksylaatilla, valmistettiin 3-(n-heksadekanoyyli)indoli-6-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 273-275°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen jääetikkahaposta, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 118

Yhdiste CEE

(RS)-3-(n-oktyyli)indoliini-6-karboksyylihappo-hydrokloridia (7,5 g) metanolissa (500 ml), joka sisälsi kloorivetyhappoa (50 ml, väkevyys 36 % p/t), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 18 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännökseen lisättiin vettä (100 ml), jolloin saatiin kiinteä aine, joka otettiin talteen, pestiin vedellä (2 x 200 ml) ja kuivattiin. Tämä kiinteä aine liuotettiin dikloorimetaaniin ja pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (100 ml, väkevyys 2 % p/t) ja sitten vedellä (100 ml) ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin vaaleankeltainen öljy, joka jähmettyi. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen metanolin ja veden seoksesta (4:1), jolloin saatiin (RS)-metyyli-3-(n-oktyyli)indoliini-6-karboksylaatti (4,8 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 57-60°C.

Esimerkki 119

Yhdiste CFF

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 118 on kuvattu valmistettaessa (RS)-metyyli-3-(n-oktyyli)indoliini-6-karboksylaatti, mutta korvattaessa (RS)-3-(n-oktyyli)-indoliini-6-karboksyylihappo (RS)-3-(n-heksadekyyli)indoliini-

6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)-metyyli-3-(n-heksadekyyli)indoliini-6-karboksylaatti valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 76-77°C.

Esimerkki 120

Yhdiste JJ

Seos, jossa oli [4-metoksikarbonyyli-2-(n-dodekanamido)-bentsyyli]trifenyylifosfoniumbromidia (23,8 g) ja kalium-tert-butoksidia (3,9 g), lisättiin kuivaan tolueeniin (680 ml). Sekoitettua seosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 15 minuuttia ja se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Sitten lisättiin etyyliasetaattia (1,5 litraa) ja kyllästettyä suolaliuosta (750 ml), seosta ravistettiin ja orgaaninen faasi erotettiin. Orgaaninen uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljy. Tämä öljy puhdistettiin kromatograafisesti piioksidipatsaassa käyttäen kloroformia elutoimisaineena, jolloin saatiin raaka kiinteä aine, joka kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti (4,1 g), vaalea kiinteä aine, sp. 83-85°C.

Lähtöaineena käytetty [4-metoksikarbonyyli-2-(n-dodekanamido)-bentsyyli]trifenyylifosfoniumbromidi valmistettiin seuraavalla tavalla:

n-dodekanoyylikloridia (9,9 g) lisättiin tipottain sekoitettuun suspensioon, jossa oli (2-amino-4-metoksikarbonyyli-bentsyyli)trifenyylifosfoniumbromidia (22,9 g) kuivassa dimetyyliformamidissa (225 ml) ja sekoittamista jatkettiin 3 tuntia. Saatu liuos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin oranssinruskea öljy, josta käsittelemisen jälkeen vedellä muodostui kiinteätä ainetta. Tämä kiinteä aine otettiin talteen, pestiin vedellä, kuivattiin, pestiin dietyylieetterillä ja otettiin talteen, jolloin saatiin [4-metoksikarbonyyli-2-(n-dodekanamido)bentsyyli]trifenyylifosfoniumbromidia (22,9 g) vaaleankeltaisen kiinteän aineen muodossa, sp. 142-145°C.

Esimerkki 121

Yhdiste CGG

(RS)-2-(n-tetradekyyli)indoliini-6-karboksyylihappoa (10,5 g) ja natriumhydroksidia (5,0 g) kuumennettiin yhdessä palautusjäähdyttäen seoksessa, jossa oli vettä (30 ml) ja metanolia (70 ml), 1,5 tuntia ja sitten lisättiin metyylijodidia (5 ml). Tämän jälkeen lisättiin vettä (30 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1 tunti. Seos suodatettiin ja suodos laimennettiin vedellä ja hapotettiin etikkahapolla. Tuote otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanolin ja etanolin seoksesta, jolloin saatiin (RS)-1-metyyli-3-(n-tetradekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo (7,0 g) vaaleiden kiteiden muodossa, sp. 115-118°C.

Esimerkki 122

Yhdiste CHH ja sen metyyliesteri

Kaliumhydroksidia (9,0 g lisättiin liuokseen, jossa oli 2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (22,1 g) dimetyylisulfoksidissa (100 ml) ja vedessä (5 ml), ja seosta sekoitettiin ja sitä kuumennettiin höyryhauteella suspension muodostamiseksi. 15 minuutin kuluttua suspensio poistettiin höyryhauteelta, lisättiin metyylijodidia (15 ml) ja seosta sekoitettiin 2 tuntia silloin tällöin lämmittäen. Sitten lisättiin metyylijodidia (10 ml) ja seosta sekoitettiin 1 tunti. Seoksen annettiin jäähtyä yli yön ja se kaadettiin sitten veteen ja hapotettiin 2N kloorivetyhapolla. Tuote otettiin talteen ja pestiin. Tämä tuote lisättiin sitten seokseen, jossa oli etanolia (150 ml), vettä (50 ml) ja natriumhydroksidia (6,5 g), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1 tunti ja se kaadettiin sitten veteen, joka sisälsi etikkahappoa (50 ml). Tuote kiteytettiin kahdesti uudelleen etanolista, jolloin saatiin 1-metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa (9,6 g) valkoisen jauheen muodossa, sp. 165-168°C.

Esimerkki 123

Yhdiste CII ja sen metyyliesteri

Kaliumhydroksidia (16,5 g) lämmitettiin kuivassa dimetyylisulfoksidissa (150 ml) 10 minuuttia samalla sekoittaen. Tämän jälkeen lisättiin vettä (7 ml) ja 5 minuutin kuluttua 2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (27,0 g). Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin metyylijodidia (15 ml), jolloin aikaansaatiin eksoterminen reaktio. Seosta sekoitettiin kuumentamatta 1 tunti, se kaadettiin sitten veteen (noin 500 ml), joka sisälsi väkevää kloorivetyhappoa (40 ml). Tuote otettiin talteen, pestiin vedellä, liuotettiin kloroformin, dietyylieetterin ja tetrahydrofuraanin seokseen ja liuos kuivattiin natriumsulfaatin avulla. Liuotin haihdutettiin tyhjössä ja jäännös kiteytettiin uudelleen tolueenista. Saadut kiteet kuivattiin imusuodattamisen avulla, jolloin saatiin kiinteätä ainetta (11,7 g) neulasten muodossa, sp. 77-79°C.

Tätä kiinteätä ainetta (yhdisteen CII metyyliesteri) kuumennettiin palautusjäähdyttäen etanolissa (100 ml) ja vedessä (20 ml), joka sisälsi natriumhydroksidia (2,0 g), 2 tuntia. Kuuma liuos hapotettiin etikkahapolla, tuote erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä, etanolilla ja petrolieetterillä (kp. 40-60°C) ja kiteytettiin uudelleen tolueenista, jolloin saatiin 1-metyyli-2-(n-pentadekyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (10,0 g) valkoisen jauheen muodossa, sp. 127-128°C.

Esimerkki 124

Yhdiste CJJ

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo (RS)-3-(2-metyylioktadekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin (RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)-indoli-6-karboksyylihappo nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 84-88°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 l) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi (RS)-2-metyylioktadekanoyylikloridilla, valmistettiin (RS)-3-(2-metyylioktadekanamido)-4-metyylibentsoehappo värittömien neulasten muodossa, sp. 220-223°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 125

Yhdiste CKK

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo (RS)-4-(2-metyylioktadekanamido)-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin (RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)-indoli-5-karboksyylihappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 68-72°C.

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 5 l) on kuvattu valmistettaessa 3-(n-dekanamido)-4-metyylibentsoehappo, mutta korvattaessa n-dekanoyylikloridi (RS)-2-metyylioktadekanoyylikloridilla ja 3-amino-4-metyylibentsoehappo 4-amino-3-metyylibentsoehapolla, valmistettiin (RS)-4-(2-metyylioktadekanamido)-3-metyylibentsoehappo värittömän kiinteän aineen muodossa, sp. 193-195°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen isopropanolista, jota yhdistettä käytettiin edellä mainitussa valmistusmenetelmässä.

Esimerkki 126

Yhdiste CLL

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 57 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 2-(n-dekyyli)indoli-6-karboksyylihappo (RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)indoli-6-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)(RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 80-86°C.

Esimerkki 127

Yhdiste CMM

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 57 on kuvattu valmistettaessa (RS)-2-(n-dekyyli)indoliini-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 2-(n-dekyyli)indoli-6-karboksyylihappo (RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)indoli-5-karboksyylihapolla, valmistettiin (RS)(RS)-2-(1-metyyliheptadekyyli)indoliini-5-karboksyylihappo nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 69-76°C.

Esimerkki 128

Yhdiste CNN

Käyttäen ulkopuolista höyrykuumentamista ravistettiin seosta, jossa oli metyyli-3-formyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia (20,0 g) ja hiilellä olevaa palladiumia (5 % p/p, 4,0 g) jääetikkahapossa (150 ml) ja perkloorihapossa (72 % p/t, 15 ml), vetykehässä. Kun vedyn kulutus oli päättynyt, seos suodatettiin, jäännös pestiin kuumalla etikkahapolla (100 ml) ja suodos väkevöitiin tyhjössä noin 50 ml:ksi. Tämä seos laimennettiin etanolilla (200 ml), lisättiin 50 % p/t natriumhydroksidin vesiliuosta (100 ml), tämän jälkeen vettä (200 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia. Kuuma liuos suodatettiin ja suodos kaadettiin kylmään veteen (1500 ml). Etikkahappoa lisättiin pH-arvoon 5 ja tuote otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin 2(RS),3(RS)-2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-6-karboksyylihappoa (13,7 g) nahanväristen neulasten muodossa, sp. 107-110°C.

Lähtöaineena käytetty metyyli-3-formyyli-2-(n-undekyyli)-indoli-6-karboksylaatti valmistettiin seuraavasti:

Liuos, jossa oli fosforioksikloridia (20 ml) dimetyyliformamidissa (80 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia (58,3 g) dimetyyliformamidissa (250 ml) ja seosta sekoitettiin lämpötilassa

55-90°C 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadettiin nopeasti sekoitettuun veteen. Sitten lisättiin natriumhydroksidin vesiliuosta (50 % p/t) siksi, kunnes pH-arvo oli 12, seosta sekoitettiin 10 minuuttia ja sitten lisättiin jääetikkahappoa pH-arvoon 5. Seosta sekoitettiin siksi kunnes kumimainen tuote jähmettyi. Saatu kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin metyyli-3-formyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia (52,5 g) nahanvärisen jauheen muodossa, sp. 147-149°C.

Esimerkki 129

Yhdiste COO

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 128 on kuvattu valmistettaessa 2(RS),3(RS)-2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa metyyli-3-formyyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaatti metyyli-3-formyyli-2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksylaatilla, valmistettiin 2(RS),3(RS)-2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-5-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 102-105°C.

Lähtöaineena käytetty metyyli-3-formyyli-2-(n-undekyyli)-indoli-5-karboksylaatti valmistettiin seuraavasti:
Liuos, jossa oli fosforioksikloridia (21,5 ml) diemtyyliformamidissa (80 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli metyyli-2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksylaattia (36,9 g) dimetyyliformamidissa (320 ml) ja seosta sekoitettiin lämpötilassa 60-70° C 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadettiin veteen (500 ml). Seokseen lisättiin natriumhydroksidin vesiliuosta (50 % p/t) pH:n säätämiseksi arvoon 12. Tämän jälkeen lisättiin jääetikkahappoa sekoitettuun seokseen pH:n säätämiseksi jälleen arvoon 5. Saatu kiinteä aine otettiin talteen ja uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista saatiin metyyli-3-formyyli-2-(n-undekyyli)indoli-5-karboksylaatti (34,8 g), sp. 162-165°C.

Esimerkki 130

Yhdiste CPP

Seosta, jossa oli 2(RS),3(RS)-2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-6-karboksyylihappoa (23,0 g) ja hiilellä olevaa palladiumia (5 % p/p; 3,0 g),sekoitettiin palautusjäähdytetyssä mesityleenissä (150 ml) 3,5 tuntia. Kuuma suspensio suodatettiin, jäännös pestiin kuumalla mesityleenillä (50 ml) ja suodoksen annettiin jäähtyä. Tuote kiteytyi suoraan suodoksesta, jolloin saatiin 2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoli-6-karboksyylihappoa (20,6 g) välkehtivien valkoisten levyjen muodossa, sp. 153-156°C.

Esimerkki 131

Yhdiste CQQ

Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 130 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoli-6-karboksyylihappo, mutta korvattaessa 2(RS),3(RS)-2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-6-karboksyylihappo 2(RS),3(RS)-2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoliini-5-karboksyylihapolla, valmistettiin 2-(n-undekyyli)-3-metyyli-indoli-5-karboksyylihappo valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 102-105°C.

Esimerkki 132

Yhdiste CRR

Seosta, jossa oli 2-(n-undekyyli)indoli-4-karboksyylihappoa (25,8 g), hiilellä olevaa palladiumia (5 % p/p; 5,2 g), 72 % p/t perkloorihapon vesiliuosta (26 ml) ja jääetikkahappoa (200 ml), kuumennettiin ulkopuolisen höyryn lisäämisen avulla samalla kun seosta sekoitettiin vetykehässä. Kun tarvittava vetymäärä oli kulunut, suodatettiin kuuma seos piimaan lävitse, jäännös pestiin tuoreella kuumalla jääetikkahapolla (200 ml) ja yhdistetyt suodokset väkevöitiin tyhjössä noin 75 ml:ksi. Jäännös kaadettiin murskattuun jäähän ja veteen ja lisättiin 50 %:sta p/t natriumhydroksidin vesiliuosta pH-arvoon 12 saakka. Sitten lisättiin etikkahappoa pH-arvoon 4-5 saakka ja tuote otettiin talteen suodattamalla ja pestiin vedellä. Kiteytettäessä

uudelleen metanolista saatiin (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-4-karboksyylihappo (19,1 g) nahanvärisen kiinteän aineen muodossa, sp. 105-108°C.

Esimerkki 133

Yhdiste CRR

Liuos, jossa oli kloorivetyä etanolissa (37 % p/t, 20 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-4-karboksyylihappoa (15,0 g) etanolissa (80 ml) ja asetonissa (170 ml). 30 sekunnin kuluttua lisättiin vedetöntä dietyylieetteriä (800 ml) ja tuote otettiin talteen ja pestiin tuoreella vedettömällä dietyylieetterillä, jolloin saatiin (RS)-2-(n-undekyyli)indoliini-4-karboksyylihappohydrokloridia (14,2 g) valkoisen jauheen muodossa, sp. 220-230°C (hajoaa).

Esimerkki 134

Yhdiste CSS

Seos, jossa oli 2-(n-ikosyyli)indoli-5-karboksyylihappoa (12,8 g), 5 % p/p hiilellä olevaa palladiumia (2,0 g), 72 % p/t perkloorihapon vesiliuosta (10 ml) ja jääetikkahappoa (150 ml), kuumennettiin höyryhauteella samalla ravistaen typpikehässä. Tämän jälkeen seos suodatettiin kuumana piimaan lävitse, jäännös pestiin kuumalla jääetikkahapolla (400 ml) ja yhdistetyt suodokset väkevöitiin tyhjössä noin 100 ml:ksi. Jäännös kaadettiin jään ja veden seokseen, lisättiin 50 %:sta p/t natriumhydroksidin vesiliuosta pH-arvoon 12 ja etikkahappoa pH-arvon 4-5 aikaansaamiseksi. Tuote otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin (RS)-2-(n-ikosyyli)indoliini-5-karboksyylihappo-hemimetanolaattia (4,8 g) vaaleanruskeana kiinteänä aineena, sp. 110-115°C.

Esimerkki 135

Yhdiste CTT

Seosta, jossa oli metyyli-3-formyyli-2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksylaattia (64,5 g), hiilellä olevaa palladiumia (5 % p/p; 12,4 g) 72 % p/t perkloorihapon vesiliuosta (45 ml) ja

jääetikkahappoa (450 ml), kuumennettiin ulkopuolisesti höyryn avulla ja ravistettiin vetykehässä. Kun vaadittava vetymäärä oli kulunut, suodatettiin seos piimaan lävitse, jäännös pestiin kuumalla jääetikkahapolla (400 ml) ja suodos väkevöitiin tyhjössä noin 200 ml:ksi. Jäännös kaadettiin veteen (200 ml), lisättiin etanolia (400 ml) ja tämän jälkeen natriumhydroksidin (140 g) liuosta vedessä (400 ml), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia. Kuuma liuos kaadettiin veteen (2 litraa) ja hapotettiin pH-arvoon 4-5 etikkahapon avulla. Kiinteä tuote kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin 2(RS),3(RS)-2-(n-heptyyli)-3-metyyli-indoliini-6-karboksyylihappoa (32,5 g) vaaleiden kiteiden muodossa, sp. 121-124°C.

Lähtöaineena käytetty metyyli-3-formyyli-2-(n-heptyyli)-indoli-6-karboksylaatti valmistettiin seuraavasti:
Liuos, jossa oli fosforioksikloridia (35 ml) dimetyyliformamidissa (150 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli metyyli-2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksylaattia (67,5 g) dimetyyliformamidissa (250 ml) ja saatua liuosta sekoitettiin lämpötilassa välillä 70 ja 85°C 2 tuntia. Seosta sekoitettiin sitten 30 minuuttia samalla kun lämpötila laski arvoon 50°C ja seos kaadettiin sitten veteen (2 litraa). Tämän jälkeen lisättiin jäätä lämpötilan alentamiseksi arvoon 25°C ja 50 %:sta p/t natriumhydroksidin vesiliuosta lisättiin siksi, kunnes pH saavutti arvon 11. 10 minuutin pituisen sekoittamisen jälkeen lisättiin etikkahappoa pH-arvoon 5 ja seosta sekoitettiin siksi, kunnes tuote oli jähmettynyt. Kiteytettäessä uudelleen metanolista saatiin metyyli-3-formyyli-2-(n-heptyyli)indoli-6-karboksylaattia (65,0 g) värittömien hohtavien neulasten muodossa, sp. 177-180°C.

Esimerkki 136
Yhdiste CUU
Meneteltäessä samalla tavoin kuin edellä esimerkissä 1 on kuvattu valmistettaessa 2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyy-

lihappo, mutta korvattaessa 3-(n-heksadekanamido)-4-metyylibentsoehappo (RS)-3-(2-etyyliundekanamido)-4-metyylibentsoehapolla, valmistettiin (RS)-2-(1-etyylidekyyli)indoli-6-karboksyylihappo vaalean kiinteän aineen muodossa, sp. 70-73°C saadun öljyn kromatograafisen käsittelyn jälkeen.

Lähtöaineena käytetty 3-(2-etyyliundekanamido-4-metyylibentsoehappo valmistettiin seuraavalla tavalla:
Seos, jossa oli (RS)-2-etyyliundekanoyylikloridia (1,16 g) ja 3-amino-4-metyylibentsoehappoa (0,75 g), sovitettiin öljyhauteelle lämpötilaan 90°C ja lämpötila nostettiin vähitellen arvoon 140°C 2 tunnin kuluessa. Jäähdyttämisen jälkeen kiinteä aine kiteytettiin uudelleen etanolin (25 ml) ja veden (1 ml) seoksesta, jolloin saatiin (RS)-3-(2-etyyliundekanamido)-4-metyylibentsoehappo (1,65 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 217-220°C.

Esimerkki 137
Yhdiste CVV
Seosta, jossa oli natrium-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia (5,0 g) ja 3-kloori-1,2-propaanidiolia (1,64 g) diglyymissä (50 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 30 minuuttia. Sitten lisättiin kaliumjodidia (2,5 g) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 48 tuntia. Seos jäähdytettiin, lisättiin vettä (20 ml) ja saatu emulsio uutettiin dikloorimetaanilla (2 x 100 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin kuiviin. Kiinteä jäännös kiteytettiin uudelleen sykloheksaanista, erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin (RS)-2,3-dihydroksiprop-1-yyli-2-(n-undekyyli)indoli-6-karboksylaattia (1,5 g) valkoisen kiinteän aineen muodossa, sp. 110-112°C.

Seuraava esimerkki kuvaa yleisen kaavan XVII mukaisten yhdisteiden valmistusta, joista muutamat ovat yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä ja muut välituotteita valmistettaessa yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Esimerkki 138

Kaavan XVII mukainen yhdiste

Suspensiota, jossa oli 1-(4-karboksi-2-nitrofenyyli)-2-nitropropeenia (14,78 g), katalyyttinä hiilellä olevaa palladiumia (2,2 g, 5 % p/p) ja piimaata (3 g) etyyliasetaatissa (275 ml), joka sisälsi jääetikkahappoa (3,12 g), ravistettiin vetykehässä huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Reaktioseoksen lämpötila nousi hitaasti tämän ajan kuluessa. Kun vedyn kulutus oli päättynyt (96 % teor.), suodatettiin seos piimaan lävitse katalyytin poistamiseksi ja suodos pestiin vedellä (100 ml) ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Etyyliasetaattiliuos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin vaaleankeltaista kiinteätä ainetta (7,36 g). Tämä kiinteä aine liuotettiin kuumaan jääetikkahappoon (100 ml) ja lisättiin vettä siksi, kunnes tapahtui vähäinen sameneminen. Kuumaa liuosta käsiteltiin hiilellä ja se suodatettiin sitten. Saatu suodos jäähdytettiin ja saatu vaaleankeltainen kiinteä aine erotettiin suodattamalla, jolloin saatiin 2-metyyli-indoli-6-karboksyylihappoa (3,3 g), sp. 200-202°C (hajoaa).

Lähtöaineena käytetty 1-(4-karboksi-2-nitrofenyyli)-2-nitropropeeni valmistettiin seuraavasti:
Savuavaa typpihappoa (95-98 % p/p; 3,7 ml) lisättiin tipottain samalla sekoittaen väkevöityyn rikkihappoon (98 % p/p; 30 ml) samalla kun lämpötila pidettiin arvossa 0-10°C. Sitten lisättiin 1-(4-karboksifenyyli)-2-nitropropeenia (15,3 g) annoksittain samalla voimakkaasti sekoittaen 15 minuutin kuluessa samalla kun lämpötila pidettiin alueella noin 10°C. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia tässä samassa lämpötilassa. Viskoottinen reaktioseos kaadettiin jää/vesiseokseen (600 ml) ja saatu keltainen kiinteä aine erotettiin suodattamalla ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 1-(4-karboksi-2-nitrofenyyli)-2-nitropropeenia (17,17 g), sp. 200-202°C (hajoaa).

Edellä lähtöaineena käytetty 1-(4-karboksifenyyli)-2-nitropropeeni valmistettiin seuraavasti:

Liuosta, jossa oli 4-karboksibentsaldehydiä (38,44 g) nitroetaanissa (360 ml) ja butyyliamiinissa (2 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2 tuntia samalla kun vesi tislattiin pois aseotrooppisesti käyttäen Dean Stark-laitetta. Liuos jäähdytettiin sitten huoneen lämpötilaan ja saatu kiinteä aine otettiin talteen ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista (250 ml) suorittamalla suodattaminen kuumana, jolloin saatiin 1-(4-karboksifenyyli)-2-nitropropeenia (31,57 g) keltaisen kiteisen kiinteän aineen muodossa, sp. 212-214°C.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa samalla tavoin kuin edellä on kuvattu, mutta korvaamalla 1-(4-karboksi-2-nitrofenyyli)-2-nitropropeeni vastaavalla 1-(karboksi-2-nitrofenyyli)-2-nitroalkeenilla.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan sisällyttää farmaseuttisiin seoksiin, jotka sisältävät ainakin yhtä yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti sopivaa suolaa yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantajan tai päällysteen kanssa. Kliinisessä käytännössä voidaan yhdisteitä annostella parenteraalisesti, mutta niitä annostellaan edullisesti rektaalisesti tai vielä edullisemmin oraalisesti.

Kiinteät seokset oraalista annostelua varten käsittävät puristetut tabletit, pillerit, jauheet ja rakeet. Tällaisissa kiinteissä seoksissa yksi tai useampi aktiivinen yhdiste sekoitetaan ainakin yhden inertisen laimennusaineen, kuten tärkkelyksen, sakkaroosin tai laktoosin kanssa. Seokset voivat myös sisältää tavanomaisen käytännön mukaisesti muita lisäaineita kuin inertisiä laimennusaineita, esimerkiksi voiteluaineita, kuten magnesiumstearaattia.

Nestemäisiä seoksia oraalista annostelua varten ovat mm. farmaseuttisesti sopivat emulsiot, liuokset, suspensiot, siirapit ja eliksiirit, jotka sisältävät inertisiä laimennusaineita, joita tavallisesti tällä alalla käytetään, kuten

vettä ja nestemäistä parafiinia. Inertisten laimennusaineiden ohella voivat tällaiset seokset sisältää lisäaineita, kuten kostutus- ja suspendoimisaineita ja makeutusaineita, makua parantavia aineita, hajusteita ja säilytysaineita. Seokset, joita käytetään oraalisessa annostelussa, käsittävät myös absorboituvaa materiaalia olevat kapselit, kuten gelatiinikapselit, jotka sisältävät yhtä tai useampaa aktiivista aineosaa, jolloin samalla lisätään tai ei lisätä laimennus- ja lisäaineita.

Parenteraaliseen annosteluun tarkoitetut valmisteet käsittävät steriilit vesipitoiset, vettä ja orgaanista ainetta sisältävät ja orgaaniset liuokset, suspensiot ja emulsiot. Esimerkkejä orgaanisista liuottimista tai suspendoimisaineista ovat propyleeniglykoli, polyetyleeniglykoli, kasvisöljy, kuten oliiviöljy, ja injektoitavat orgaaniset esterit, kuten etyylioleaatit. Nämä seokset voivat sisältää myös lisäaineita, kuten stabiloimis-, säilöntä-, kostutus-, emulgoimis- ja dispergoimisaineita. Ne voidaan steriloida esimerkiksi suodattamalla bakteereja pidättävän suodattimen lävitse, lisäämällä seoksiin steriloimisaineita tai säteilyttämällä tai kuumentamalla. Ne voidaan myös valmistaa steriilien kiinteiden seosten muotoon, jotka voidaan liuottaa steriiliin veteen tai johonkin muuhun steriiliin injektoitavaan väliaineeseen välittömästi ennen käyttöä.

Kiinteät valmisteet rektaalista annostelua varten käsittävät peräpuikot, jotka on muodostettu tunnettuja menetelmiä käyttäen ja sisältävät yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä tai tällaisen farmaseuttisesti sopivaa suolaa.

Aktiivisen aineosan prosenttimäärä seoksessa voi vaihdella, jolloin on vain välttämätöntä, että määrä on sellainen, että aikaansaadaan sopiva annostus. On ilmeistä, että useita annosyksikkömuotoja voidaan annostella suunnilleen samanaikaisesti. Käytetyn annoksen määrää lääkäri ja se riippuu

halutusta terapeuttisesta vaikutuksesta, annostustavasta, käsittelyn kestoajasta ja potilaan tilasta. Aikuisille annokset ovat yleensä välillä 0,1 ja 50 mg/kg ruumiinpainoa vuorokaudessa oraalista annostelua käytettäessä. Esimerkiksi rasvapitoisuutta alentavina aineina ja yhdessä verisuonisairauksien kanssa välillä 10 ja 50 mg/kg ruumiinpainoa vuorokaudessa oraalista annostelua käytettäessä, ja diabetestä käsiteltäessä välillä 5 ja 40 mg/kg ruumiinpainoa vuorokaudessa oraalista annostelua käytettäessä.

Seuraava esimerkki kuvaa farmaseuttisia seoksia.

Esimerkki 139

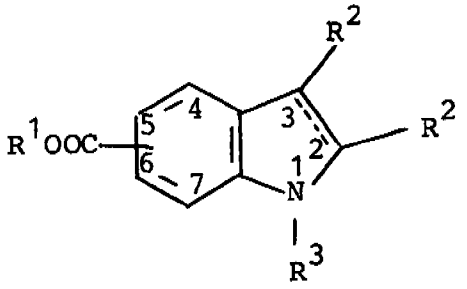
Gelatiinikapseleja n:o 2, jotka kukin sisälsivät:

2-(n-pentadekyyli)indoli-6-karboksyylihappoa	20 mg
Laktoosia	100 mg
Tärkkelystä	60 mg
Dekstriiniä	40 mg
Magnesiumstearaattia	1 mg

valmistettiin tavanomaista valmistusmenetelmää käyttäen.

Patenttivaatimukset

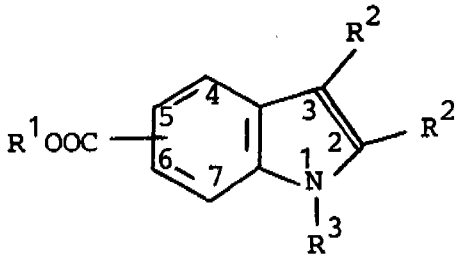
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen indoli- tai indoliinijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on yleinen kaava



I

jossa kaavassa ---- on kaksoissidos tai yksinkertainen sidos hiiliatomien välillä, R^1 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, (joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksiryhmällä, tai vetyatomi, ja toinen ryhmistä R^2 on suoran tai haarautuneen ketjun omavaa alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia ja toinen R^2 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-24 hiiliatomia, tai vetyatomi, ja R^3 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia tai vetyatomi, ja näiden farmaseuttisten suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että se käsittää

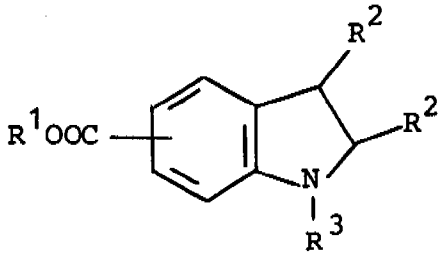
1) kun kysymyksessä on indoliiniyhdiste, jolla on yleinen kaava I, jossa kaavassa ----- on yksinkertainen sidos hiiliatomien välillä ja R^1, R^2 ja R^3 on määritelty edellä, C_2-C_3 kaksoissidoksen pelkistämisen vastaavassa indoliyhdisteessä, jolla on yleinen kaava



V

(jossa kaavassa R^1, R^2 ja R^3 on määritelty edellä) katalyyttisen hydrauksen avulla, tai

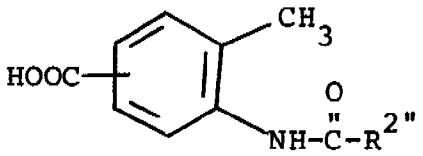
2) kysymyksen ollessa indoliyhdisteestä, jolla on yleinen kaava I, jossa ==== on kaksoissidos hiiliatomien välillä ja R^1, R^2 ja R^3 on määritelty edellä, sellaisen indoliiniyhdisteen katalyyttisen dehydrauksen, jolla on yleinen kaava



IV

jossa kaavassa R^1, R^2 ja R^3 on määritelty edellä, tai

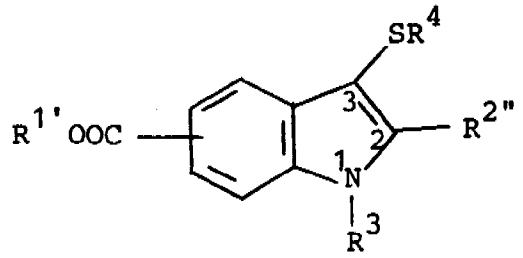
3) kysymyksen ollessa yleisen kaavan I mukaisesta indoliyhdisteestä, jossa ==== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, R^2, joka on kiinnittynyt indolirengasjärjestelmään 2-asemaan, on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, R^2, joka on kiinnittynyt 3-asemaan, on vetyatomi, ja R^1 ja R^3 ovat vetyatomeja, sellaisen yhdisteen syklisoimisen, jolla on yleinen kaava



VI

(jossa kaavassa $R^{2"}$ on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia), emäksen läsnäollessa korotetussa lämpötilassa käyttäen tai käyttämättä inerttistä orgaanista liuotinta, tai

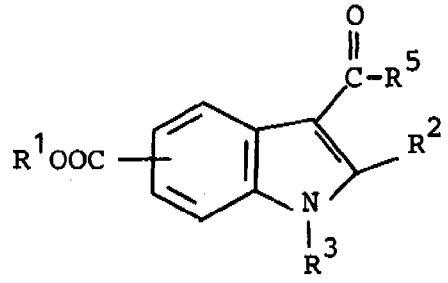
4) kysymyksen ollessa indoliyhdisteestä, jolla on yleinen kaava I, jossa ==== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, R^1 on mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä, kuten yleisen kaavan I yhteydessä on määritelty, indolirengasjärjestelmän 2-asemaan kiinnittynyt ryhmä R^2 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, 3-asemaan kiinnittynyt ryhmä R^2 on vetyatomi ja R^3 on määritelty edellä, sellaisen 3-alkyylitio-indolijohdannaisen reaktion, jolla on yleinen kaava



VII

(jossa kaavassa $R^{2"}$ on määritelty edellä kohdassa 3, R^3 on määritelty edellä, $R^{1'}$ on mahdollisesti substituoitu alkyyliryhmä, joka on samanlainen kuin ryhmä R^1, ja R^4 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia), Raney-nikkelin kanssa inerttisen orgaanisen liuottimen läsnäollessa 3-alkyylitiosubstituentin korvaamiseksi vetyatomilla, tai

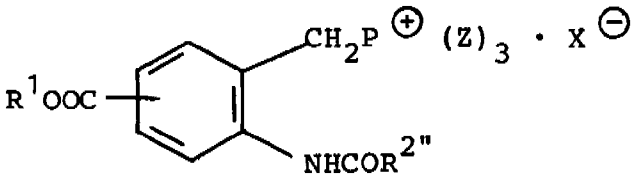
5) kysymyksen ollessa yleisen kaavan I mukaisesta indoliiniyhdisteestä, jossa R^2 indoli- tai indoliinirengasjärjestelmän 3-asemassa on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-24 hiiliatomia, 2-asemaan kiinnittynyt ryhmä R^2 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, tai vetyatomi, tai suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, kun R^2 3-asemassa on alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, ja R^1 ja R^3 on määritelty edellä, sellaisen yhdisteen karbonyyliradikaalin pelkistämisen, jolla on yleinen kaava



VIII

(jossa kaavassa R^1 ja R^2 on määritelty edellä, R^5 on vetyatomi tai suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-23 hiiliatomia, ja R^2 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, joka soveltuu yleisen kaavan I mukaisessa yhdisteessä käytettäväksi), metyleeniksi käyttäen boraania haluttaessa aikaansaada yleisen kaavan I mukainen indolituote, jossa ===== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, tai katalyyttistä hydrausta haluttaessa aikaansaada indoliinituote, jolla on yleinen kaava I, ja jossa ===== on yksinkertainen sidos hiiliatomien välillä, tai

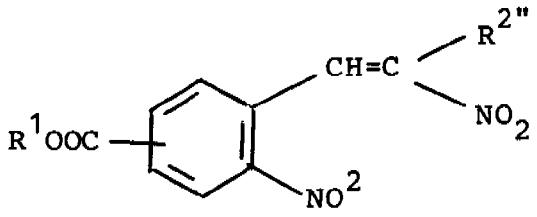
6) kysymyksen ollessa sellaisesta yleisen kaavan I mukaisesta indoliyhdisteestä, jossa ===== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, R^1 on määritelty edellä, indolirengasjärjestelmän 2-asemaan kiinnittynyt ryhmä R^2 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, 3-asemaan kiinnittynyt ryhmä R^2 on vetyatomi ja R^3 on vetyatomi, sellaisen yhdisteen syklisoimisen, jolla on yleinen kaava



IX

(jossa kaavassa $X^{\ominus}$ on anioni, Z on mahdollisesti substituoitu fenyyliryhmä, R^1 on määritelty edellä ja $R^{2"}$ on määritelty edellä kohdassa 3), inerttisessä orgaanisessa liuottimessa emäksen läsnäollessa ja edullisesti korotetussa lämpötilassa, tai

7) kysymyksen ollessa indoliyhdisteestä, jolla on yleinen kaava I ja jossa ===== on kaksoissidos hiiliatomien välillä, R^1 on määritelty edellä, R^2 on kiinnittynyt indolirengasjärjestelmän 2-asemaan ja on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 7-24 hiiliatomia, 3-asemaan kiinnittynyt ryhmä R^2 on vetyatomi ja R^3 on vetyatomi, sellaisen yhdisteen pelkistämisen, jolla on yleinen kaava



X

(jossa kaavassa R^1 on määritelty edellä ja $R^{2"}$ on määritelty edellä kohdassa 3), kemiallisesti tai katalyyttisen hydrauksen avulla, jota seuraa täten saadun amiinivälituotteen syklisoiminen, tai

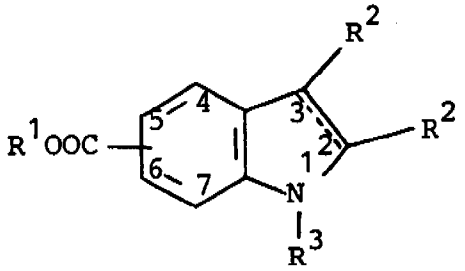
8) kysymyksen ollessa yleisen kaavan I mukaisesta indoli- tai indoliinijohdannaisesta, jossa R^1 on vetyatomi ja R^2 ja R^3 on määritelty edellä, sellaisen vastaavan esterin hydrolysoimisen, jolla on yleinen kaava I, jossa kaavassa R^2 ja R^3 on määritelty tämän kaavan yhteydessä ja R^1 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja joka on mahdollisesti substituoitu siten kuin yleisen kaavan I yhteydessä on esitetty, tai

9) kysymyksen ollessa yleisen kaavan I mukaisen indoli- tai indoliinijohdannaisen esteristä, jossa R^1 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia (joka voi olla substituoitu yhdellä tai useammalla hydroksiryhmällä) vastaavan karboksyylihapon esteröimisen, jossa R^1 yleisessä kaavassa I on vetyatomi ja R^2 ja R^3 on määritelty tämän kaavan yhteydessä, tai

10) kysymyksen ollessa sellaisesta yleisen kaavan I mukaisesta indoliinijohdannaisesta, jossa R^3 on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, ja R^1 ja R^2 on määritelty yleisen kaavan I yhteydessä, sellaisen vastaavan yleisen kaavan I mukaisen yhdisteen N-(C_1-C_6) alkyloimisen, jossa R^3 on vetyatomi;
minkä jälkeen valinnaisesti täten saatu yleisen kaavan I mukainen indoli- tai indoliiniyhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Patentkrav

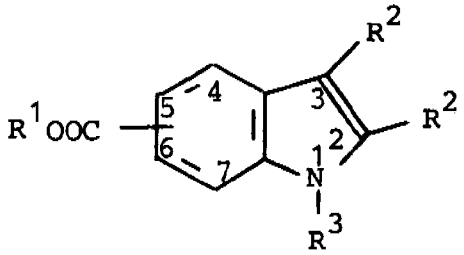
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara indol- eller indolinderivat med den allmänna formeln:



I

i vilken formel ===== är en dubbel- eller enkelbindning mellan kolatomerna, R^1 är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-6 kolatomer (vilken kan vara substituerad med en eller flera hydroxigrupper), eller väteatom, och den ena gruppen R^2 är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 7-24 kolatomer och den andra gruppen R^2 är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-24 kolatomer, eller väteatom, och R^3 är rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-6 kolatomer eller väteatom, och för framställning av farmaceutiska salter därav, k ä n n e t e c k n a t av att att det omfattar

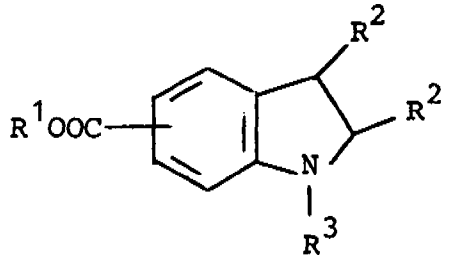
1) när det är frågan om en indolinförening med den allmänna formeln I, i vilken formeln ===== är en enkelbindning mellan kolatoamer och R^1, R^2 och R^3 är som definierats ovan, reducering av C_2-C_3 dubbelbindningen i en motsvarande indolförening med den allmänna formeln



V

(i vilken formel R^1, R^2 och R^3 är definierade ovan) med hjälp av katalytisk hydrering, eller

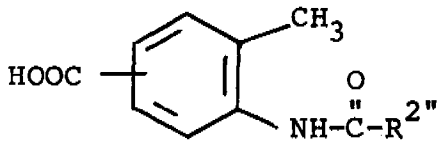
2) när det är frågan om en indolförening med den allmänna formeln I, däri ===== är en dubbelbindning mellan kolatomer och R^1, R^2 och R^3 är som definierats ovan, katalytisk dehydrering av en indolinförening med den allmänna formeln



IV

i vilken formel R^1, R^2 och R^3 är definierade ovan, eller

3) när det är frågan om en indolförening med den allmänna formeln I, däri ===== är en dubbelbindning mellan kolatomer, R^2 vid indolringsystemets 2-position är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 7-24 kolatomer, R^2 vid 3-position är en väteatom, och R^1 och R^3 är väteatomer, cyklisering av en förening med den allmänna formeln

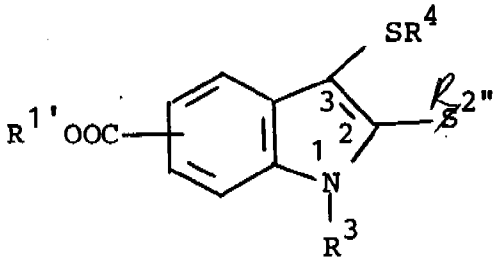


VI

(i vilken formel $R^{2"}$ är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 7-24 kolatomer), i närvaron av en bas i förhöjd temperatur med eller utan ett inert organiskt lösningsmedel, eller

4) när det är frågan om en indolförening med den allmänna formeln I, däri ===== är en dubbelbindning mellan ko-

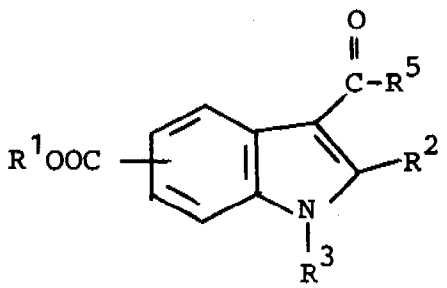
latomer, R^1 är möjligen en substituerad alkylgrupp såsom definierats i sammanhang med den allmänna formeln I, gruppen R^2 vid indolringsystemets 2-position är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 7-24 kolatomer, gruppen R^2 vid 3-position är en väteatom och R^3 är definierad ovan, en reaktion av ett 3-alkyltioindolderivat med den allmänna formeln



VII

(i vilken formel $R^{2"}$ är som definierats ovan i punkt 3, R^3 är definierad ovan, $R^{1'}$ är en möjligen substituerad alkylgrupp som är likadan med gruppen R^1, och R^4 är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-6 kolatomer) med Raney-nickel i närvaron av ett inert organiskt lösningsmedel för att substituera 3-alkyltiosubstituenten med väteatom, eller

5) när det är frågan om en indolinförening med den allmänna formeln I, däri R^2 vid indol- eller indolinringsystemets 3-position är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-24 kolatomer, gruppen R^2 vid 2-position är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 7-24 kolatomer, eller väteatom, eller en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-6 kolatomer, när R^2 vid 3-position är en alkylgrupp med 7-24 kolatomer, och R^1 och R^3 är definierade ovan, reducering av en karbonylradikal av en förening med den allmänna formeln

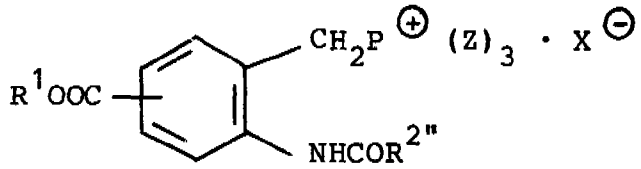


VIII

106

(i vilken formel R^1 och R^2 är definierade ovan, R^5 är en väteatom eller en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-23 kolatomer, och R^2 är en väteatom eller en alkylgrupp som lämpar sig att användas i en förening enligt den allmänna formeln I), till metylen genom användning av boran för att åstadkomma en indolprodukt med den allmänna formeln I, däri ═══ är en dubbelbindning mellan kolatomer, eller genom användning av katalytisk hydrering för att åstadkomma en indolinprodukt med den allmänna formeln I, däri ═══ är en enkelbindning mellan kolatomer, eller

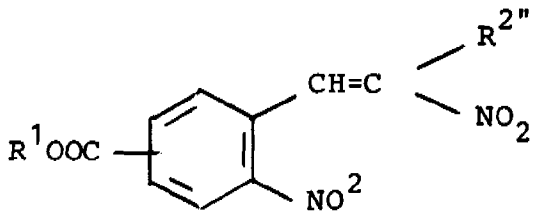
6) när det är frågan om en indolförening med den allmänna formeln I, däri ═══ är en dubbelbindning mellan kolatomer, R^1 är definierad ovan, R^2 vid indolringsystemets 2-position är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 7-24 kolatomer, R^2 vid 3-position är en väteatom och R^3 är väteatom, cyklisering av en förening med den allmänna formeln



IX

(i vilken formel $X^{\ominus}$ är en anion, Z är en möjligen substituerad fenylgrupp, R^1 är definierad ovan och $R^{2"}$ är definierad ovan i punkt 3), i ett inert organiskt lösningsmedel i närvaron av en bas och företrädesvis i förhöjd temperatur, eller

7) när det är frågan om en indolförening med den allmänna formeln I och däri ═══ är en dubbelbindning mellan kolatomer, R^1 är definierad ovan, R^2 är fäst vid indolringsystemets 2-position och är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 7-24 kolatomer, R^2 vid 3-position är en väteatom och R^3 är en väteatom, reducering av en förening med den allmänna formeln



X

(i vilken formel R^1 är definierad ovan och $R^{2"}$ är definierad ovan i punkt 3), kemialiskt eller med hjälp av katalytisk hydrering efter vilket följer cyklisering av den så erhållna aminmellanprodukten, eller

8) när det är frågan om ett indol- eller indolinderivat med den allmänna formeln I, däri R^1 är väteatom och R^2 och R^3 är definierade ovan, hydrolysering av en motsvarande ester med den allmänna formeln I, i vilken formel R^2 och R^3 är definierade i sammanhang med denna formel och R^1 är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-6 kolatomer och som möjligen är substituerad såsom beskriven i sammanhang med den allmänna formeln I, eller

9) när det är frågan om en ester av indol- eller indolinderivatet med den allmänna formeln I, däri R^1 är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-6 kolatomer (vilken kan vara substituerad med en eller flera hydroxigrupper), esterifiering av en motsvarande karboxylsyra, däri R^1 i den allmänna formeln I är en väteatom och R^2 och R^3 är definierade i sammanhang med denna formel, eller

10) när det är frågan om ett sådant indolinderivat med den allmänna formeln I, däri R^3 är en rak- eller grenkedjad alkylgrupp med 1-6 kolatomer, och R^1 och R^2 är definierade i sammanhang med den allmänna formeln I, alkylering av en förening N-(C_1-C_6) som motsvarar den allmänna formeln I, däri R^3 är en väteatom; varefter valbart den sålunda erhållna indol- eller indolinföreningen med den allmänna formeln I förvandlas till en farmaceutiskt accepterad salt.

Hak.n:o 811889

HYV. NÄHT:.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 3 992 392 (C07D 213/36)

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

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Eija Partio

Allekirjoitus