

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 933551 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **933551**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D417/04
C07D417/06
C07D417/14
C07D413/04
C07D413/06
C07D413/14**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **03.02.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.08.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **11.08.1993**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **03.02.1992 PCT/US1992/000556**
Internationell ansökan - International
application

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

12.02.1991 US 654712

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Nowakowski, Jolanta Teresa, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

5-heteroyyli-indolijohdannaisia

5-heteroylindolderivat

5-heterooyli-indolijohdannaisia

Keksinnön ala

Tämä keksintö koskee 5-heterooyli-indolijohdannaisia, menetelmiä ja välituotteita niiden valmistamiseksi, 5
niitä sisältäviä farmaseuttisia yhdistelmiä ja niiden lääke-
käyttöä. Tämän keksinnön aktiiviset yhdisteet ovat käyt-
tökelpoisia hoidettaessa migreeniä ja muita sairauksia.

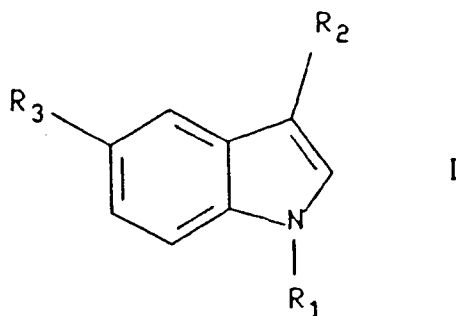
Keksinnön tausta

10 US-patentit 4 839 377 ja 4 855 314 ja EP-patentti-
hakemus nro 313 397 viittaavat 5-substituoituihin 3-amino-
alkyyli-indoleihin, joiden sanotaan olevan käyttökelpoisia
liikapaineisuuden ja Raynaudin sairauden hoitamiseen ja
sanotaan myös olevan käyttökelpoisia migreenin hoitami-
15 seen.

GB-patenttihakemus 2 124 210A viittaa Sumatriptaaniin [3-(2-dimetyyliamino(etyyli-N-metyyli-1H-indoli-5-
metaanisulfoniamideihin] ja sen analogeihin, joiden sano-
taan olevan käyttökelpoisia migreenin hoitamiseen EP-pa-
20 tenttihakemusjulkaisu nro 303 506 viittaa 3-poly:hydro-py-
ridyyli-5-substituoitu-1H-indoleihin. Yhdisteiden sanotaan
olevan 5-HT₁-reseptoriagonisteja ja omaavan verisuonia su-
pistavaa vaikutusta, samoin kuin olevan käyttökelpoisia
migreenin hoitamiseksi. EP-hakemusjulkaisu nro 354 777
25 viittaa N-piperidinyyli:indolyyli:etyyli-alkaanisulfoni-
amidijohdannaisiin. Yhdisteiden sanotaan olevan käyttökelpoi-
sia päänsäryn hoitamiseen ja niiden sanotaan myös omaa-
van 5-HT₁-reseptoriagonistin ja verisuonia supistavaa vai-
kutusta.

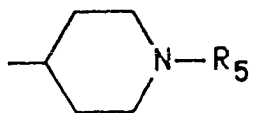
Keksinnön yhteenveto

Yhdisteet, joiden kaava on

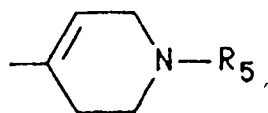


jossa R_1 on vety, C_{1-6} -alkyyli, fenyyli, bentsyyli, $-\text{COR}_4$ tai $-\text{SO}_2\text{R}_4$; R_2 on

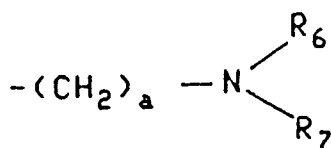
5



10



tai

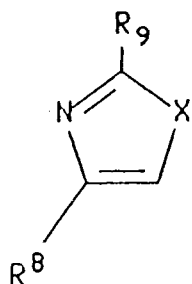


;

15

R_3 on $(\text{CH}_2)_a\text{-Z}$; Z on

20

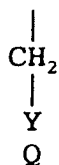


;

25

R_4 on C_{1-6} -alkyyli, fenyyli tai bentsyyli; R_5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli; R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} ja R_{13} ovat kukin itsenäisesti vety tai C_{1-6} -alkyyli; joko R_8 tai R_9 on vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeenisubstituoitu C_{1-6} -alkyyli, 1-pyrrolidinyylimetyyli, 1-piperidinyylimetyyli, syklopentyylimetyyli, sykloheksyyylimetyyli tai

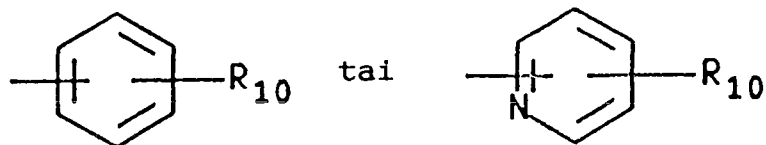
30



35

toisen ollessa $R_3:n$ ja $Z:n$ välinen sidos; Q on

5



R_{10} on vety, hydroksi, halogeeni, syaani, nitro, $-CF_3$, $-NR_{11}R_{12}$, C_{1-6} -alkyyli tai $-O-(CH_2)_b-CH_3$; X on S, O, tai S→O; Y on kovalenssisidos, C_{1-6} -alkyyli, S, O, $-NR_{13}$, $^*-(CH_2)_c-$ 10 NR_{13} , $-N-(CH_2)_c-CH_3$, $^*-(CH_2)_c-S-(CH_2)_f-$, $^*-(CH_2)_c-O-(CH_2)_f-$, $^*-(CH_2)_c-(C=O)-NR_{13}$, $^*-(CH_2)_cSO_2-NR_{13}$, $^*-(CH_2)_c-NR_{13}-(C=O)-$ tai $^*-(CH_2)_c-NR_{13}-SO_2-$, joissa * edellä olevissa ryhmissä osoittaa liitoskohdan metyleeniosaan; b, d ja f ovat kukin it- 15 senäisesti 0, 1, 2 tai 3; a on 1, 2 tai 3; ja c on 0, 1 tai 2, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat. Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoidettaessa migreeniä ja muita sairauksia.

Ellei toisin ole osoitettu tässä mainitut alkyyli-ryhmät samoin kuin muiden tässä mainittujen ryhmien alkyyli- 20 liosat (esim. alkoksi) voivat olla suoraketjuisia tai haarautuneita ja ne voivat olla myös syklisiä (esim. syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli) tai olla suoraketjuisia tai haarautuneita ja sisältää syklisiä osia.

25 Seuraavat yhdisteet ovat erityisen ensisijaisia:

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(fenyyliaminometyyli)tiatsoli:

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(bentsyyliaminometyyli)tiatsoli;

30 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(fenyylitiometyyli)tiatsoli;

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(fenoksimetyyli)tiatsoli;

35 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(2-metoksifenyyliaminometyyli)tiatsoli;

- 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoettyyli)indol-5-yyli]-4-(3-metoksifenyyliaminometyyli)tiatsoli;
- 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoettyyli)indol-5-yyli]-4-(4-metoksifenyyliaminometyyli)tiatsoli:
- 5 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-tiatsoli,
- 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-metyylitiatsoli;
- 4-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-2-metyylitiatsoli;
- 10 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-(fenyyliaminometyyli)tiatsoli;
- 2-[3-(1-metyylipiperidin-4-yyli)indol-5-yyli]-4-fenyyliaminometyyli)tiatsoli;
- 15 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoettyyli)indol-5-yyli]-4-fenyyliitiasoli;
- 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoettyyli)indol-5-yyli]-4-bentsyyliitiatsoli;
- 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoettyyli)indol-5-yyli]-4-fenetyyliitiatsoli;
- 20 2-[3-(aminoettyyli)indol-5-yyli]-4-bentsyyliitiatsoli;
- 2-[3-(N-metyyliaminoettyyli)indol-5-yyli]-4-bentsyyliitiatsoli; ja
- 4-[3-(N,N-dimetyyliaminoettyyli)indol-5-yyli]-2-bentsyyliitiatsoli.
- 25

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista yhdistelmää tilan hoitamiseksi, joka sisältyy ryhmään liikapaineisuus, masennus, ahdistus, syömissairaudet, liikalihavuus, lääkkeiden liikakäyttö, rykelmäpäänsärky, migreeni, kipu ja krooninen kohtauksittainen toispuolinen päänsärky ja

30 ja krooninen kohtauksittainen toispuolinen päänsärky, joka on yhteydessä verisuonisairauksiin, joka sisältää sellaisen määrän kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, joka tehoaa hoidettaessa sellaista tilaa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

35

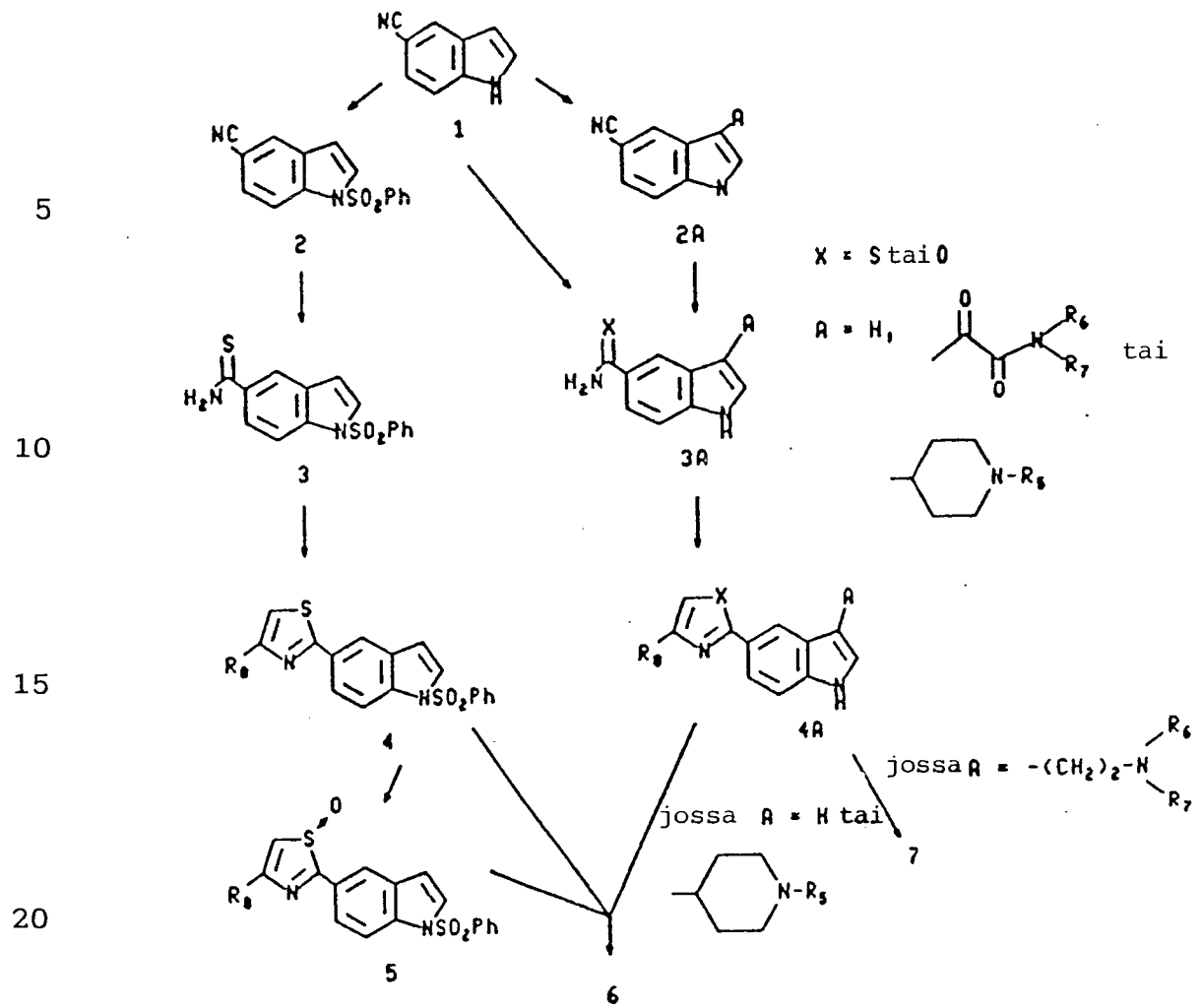
Tämä keksintö koskee myös farmaseuttista yhdistelmää sairauksien hoitamiseksi, jotka aiheutuvat serotoninienergisen neurotransmission vajauksesta (esim. masennus, ahdistus, syömissairaudet, liikalihavuus, lääkkeiden lii-
 5 kakäyttö, rykelmäpäänsärky, migreeni, kipu ja krooninen kohtauksittainen toispuolinen päänsärky ja päänsärky, joka on yhteydessä verisuonisairauksiin, joka yhdistelmä sisältää sellaisen määrän kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, joka on tehokas
 10 sellaisen sairauden hoidossa, ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa.

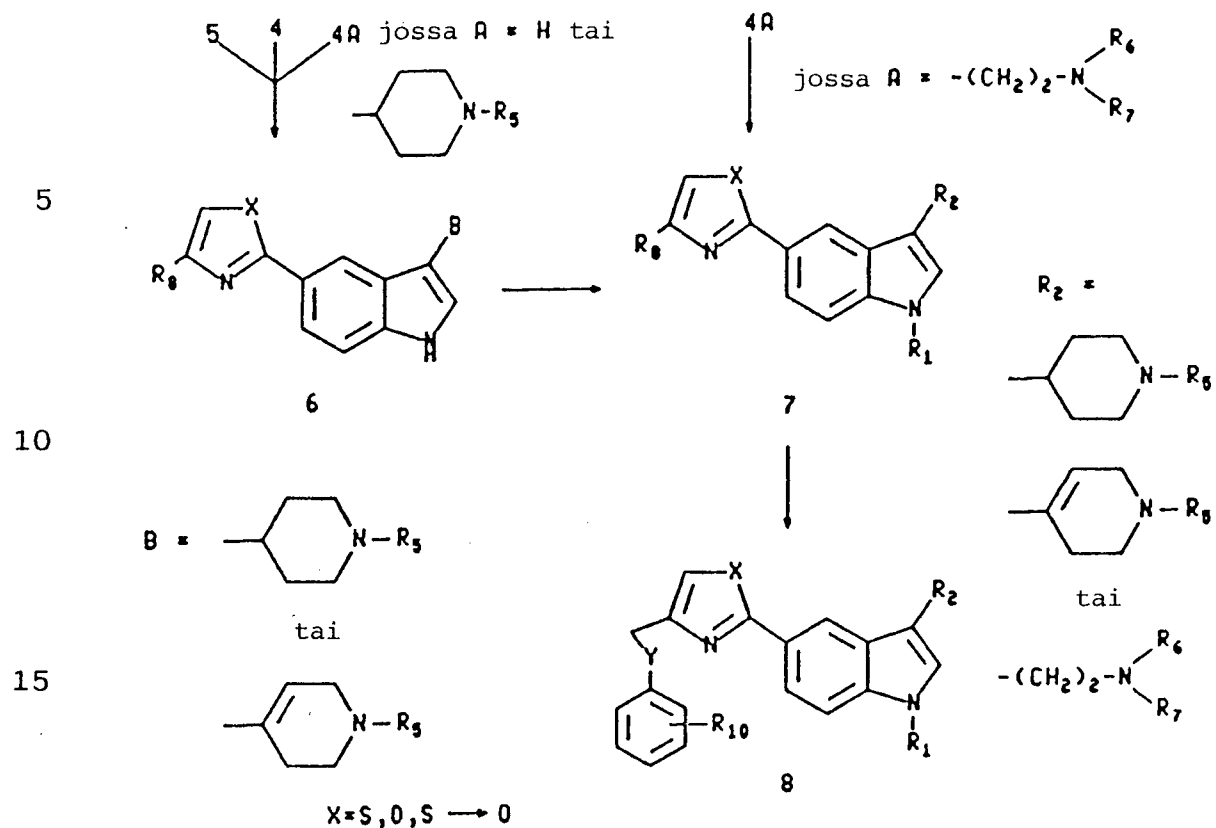
Tämä keksintö koskee myös menetelmää tilan hoitamiseksi, joka kuuluu ryhmään masennus, ahdistus, syömissairaudet, liikalihavuus, lääkkeiden liikkakäyttö, rykelmä-
 15 päänsärky, migreeni, kipu ja krooninen kohtauksittainen toispuolinen päänsärky ja päänsärky, joka on yhteydessä verisuonisairauksiin, johon menetelmään sisältyy, että sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle (esim. ihmiselle) annetaan sellainen määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, joka
 20 on tehokas sellaisen sairauden hoidossa.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää sairauksien hoitamiseksi, jotka aiheutuvat serotoniinienergisen neurotransmission vajauksesta (esim. masennus, ahdistus, syö-
 25 missairaudet, liikalihavuus, lääkkeiden liikkakäyttö, rykelmäpäänsärky, migreeni, kipu ja krooninen kohtauksittainen toispuolinen päänsärky ja päänsärky, joka on yhteydessä verisuonisairauksiin), johon menetelmään sisältyy, että sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle (esimerkiksi ihmiselle) annetaan sellainen määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, joka on tehokas sellaista sairautta hoidettaessa.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Tämän keksinnön yhdisteitä muodostetaan seuraavan
 35 reaktiokaavion mukaisesti





20 Sulfonyylisyaani-indoli (2) muodostetaan antamalla 5-syaani-indolin (1) reagoida emäksen, kuten natriumhydri-
din, kaliumhydridin tai n-butyylilitiumin, kanssa. Ensisi-
jainen emäs on natriumhydridi. Tämän jälkeen seuraa fenyy-
lisulfonyylikloridin lisääminen. Reaktio suoritetaan iner-
tissä polaarissa liuotuksessa, kuten dietyylieetterissä,
25 dimetyyliformamidissa tai tetrahydrofuraanissa, ensisijai-
sesti tetrahydrofuraanissa. Reaktiolämpötilan on oltava
välillä noin 0 °C - ympäristön lämpötila (noin 25 °C),
ensisijaisesti välillä 0 - 5 °C. Sulfonyyliosa toimii loh-
kaistavissa olevana suojaavana ryhmänä. Muitakin suojaavia
ryhmiä voidaan käyttää. Sopivia suojaryhmiä ovat asetyyli,
30 p-tolueenisulfonyyli ja tert.-butoksikarbonyyli.

Sulfonyylisyaani-indoli (2) muutetaan tiokarboks-
amidiksi (3) antamalla edellisen reagoida dietyliditio-
35 fosfaatin kanssa happamissa olosuhteissa inertissä liuot-

timessa. Happamia ovat olosuhteet, jotka ovat rajoissa noin pH 1,0 - noin pH 5,0, ensisijaisesti pH on 2. Sopivia reaktiossa käytettäviä happoja ovat kloorivetyhappo ja bromivetyhappo, ensisijaisena edellinen. Sopivia liuottimia ovat etyyliasetaatit, dietyylieetteri, kloroformi ja metyleenikloridi, ensisijaisena etyyliasetaatit. Lämpötilan on oltava rajoissa noin 20 - 60 °C. Ensisijainen lämpötila on ympäristön lämpötila (yleensä noin 25 °C).

Tiatsolia (4) muodostetaan antamalla tiokarboksamidin (3) reagoida α -kloorikabonyylireagenssin, kuten klooriasetaldehydin, kanssa (muodostaen substituentittoman renkaan), klooriasetonin kanssa (muodostaen metyyli-substituidun renkaan), 1,3-diklooriasetonin kanssa (muodostaen kloorimetyyli-substituidun renkaan), 2-klooriasetofenonin kanssa (muodostaen fenyyli-substituidun renkaan), tai 1-kloori-3-fenyyli-2-propanonin kanssa muodostaen bentsyyli-substituidun renkaan), halutusta R_4 -substituentista riippuen. Tämä reaktio tapahtuu polaarissa liuotuksessa, kuten etanolissa tai tetrahydrofuraanissa, ensisijaisesti edellisessä. Reaktiolämpötilan on oltava välillä noin 60 - 100 °C, ensisijaisesti liuotuksen lämpötilaa vastaava.

Tiatsoli (4) muutetaan vastaavaksi tiatsolisulfoksidiksi (5) antamalla edellisen reagoida hapettavan aineen, kuten epäorgaanisen peroksidin tai m-klooriperbentsoehapon, ensisijaisesti m-klooriperbentsoehapon kanssa polaarittomassa liuotuksessa. Reaktiossa käyttökelpoisia polaarittomia liuottimia ovat bentseeni, heksaani, kloroformi tai metyleenikloridi, ensisijaisesti metyleenikloridi. Reaktiolämpötilan on oltava välillä noin 0 - 30 °C, ensisijaisesti ympäristön lämpötilan mukainen.

Vaihtoehtoisesti mielenkiintoisia yhdisteitä voidaan valmistaa syaani-indolista (1) vastaavan karboksamidin tai tiokarboksamidin (3A) kautta. Karboksamidin muodostamiseksi syaani-indolin (1) reagoidessa hapettavan aineen kanssa emäksisissä olosuhteissa polaarissa liuot-

timessa saadaan karboksamidia (3A), jossa A on vety. Sopivia hapettavia aineita ovat epäorgaaniset peroksidit, ensisijaisesti vetyperoksidi. Reaktio suoritetaan polaarisissa liuottimissa kuten alkoholeissa, ensisijaisesti etanolissa lämpötilan ollessa välillä noin 0 - 50 °C, ensisijaisesti ympäristön lämpötilan mukainen pH:n ollessa välillä noin 8 ja 12, ensisijaisen pH:n ollessa 10.. Tiokarboksamidia (3A) muodostetaan syaani-indolista (1) käyttämällä samaa menetelmää, jota on selostettu edellä sulfonyylisyaani-indolin (2) muuttamiseksi tiokarboksamidiksi (3).

Vaihtoehtoisesti karboksamidi- ja tiokarboksamidiyhdisteitä (3A), joissa A on aminokarbonyylisubstituentti, voidaan valmistaa antamalla syaani-indolin (1) reagoida kloorikarbonyylireagenssin kanssa inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa tai dietyylieetterissä, ensisijaisesti dietylieetterissä lämpötilan ollessa noin 0 - 30 °C, ensisijaisesti ympäristön lämpötilan mukainen. Käytettävä kloorikarbonyylireagenssi on riippuvainen indolin ja amiinin välille toivottavien hiiliatomien lukumäärästä. Kloorikarbonyylireagensseja ovat klooriasetyylikloridi tai oksalyylikloridi, ensisijaisesti jälkimmäinen muodostettaessa kaksi hiilisidosta, ja malonyylikloridi muodostettaessa kolme hiilisidosta. Reaktioseosta käsitellään siten sopivan primaarisen tai sekundaarisen amiinireagenssin [HN(R₆R₇)] kanssa indolin (2A) saamiseksi. Yhden hiilisdoksen muodostamiseksi indolin ja amiinin välille indoli muutetaan vastaavaksi 3-karboetoksi-indoliksi käyttämällä kloorikarbonyylireagenssia etyyliklooriformiaattia ja muodostunut tuote muutetaan halutuksi amidiksi käyttämällä sopivaa primaarista tai sekundaarista amiinireagenssia [HN(R₆R₇)]. Karboksamidia ja tiokarboksamidia (3A) muodostetaan indolista (2A) käyttämällä samoja menetelmiä, joita on selostettu edellä syaani-indolin (1) muuttamiseksi karboksamidiksi (3A) ja vastaavasti tiokarboksamidiksi.

Karboksamidi tai tiokarboksamidi (3A) muutetaan vastaavaksi tiatsoliksi tai oksatsoliksi (4A) käyttämällä samoja menetelmiä kuin edellä on selostettu tiokarboksamidin (3) muuttamiseksi tiatsoliksi (4).

5 Tiatsoleja (4) ja (4A), tiatsolisulfoksidia (5) ja oksatsolia (4A), A:n ollessa vety, muutetaan vastaaviksi typpipitoisiksi syklistiksi yhdisteiksi (6) reaktiossa sopivan ketonin kanssa halutusta sivuketjusta riippuen, reaktion tapahtuessa emäksen läsnä ollessa. Ketoneja, kuten
 10 N-t-butoksikarbonyyli-4-piperidonia, käytetään haluttaessa suora sidos indolin ja typpipitoisen syklisen sivuketjun välille. Sopivia emäksiä ovat natrium- tai kaliumalkoholaatit ja alkyylimagnesiumhaloidit, ensisijaisen emäksen ollessa natriummetylaatti. Polaaraisia liuottimia reaktiota
 15 varten ovat alkoholit, dimetyyliformamidi ja tetrahydrofuraani, metanolin ollessa ensisijainen liuotin. Reaktio suoritetaan lämpötilan ollessa välillä noin 60 - 120 °C, ensisijaisesti noin 65 - 70 °C.

Tiatsolin tai oksatsolin (4A) aminokarbonyylisubstituentin A pelkistys suoritetaan pelkistämällä hydridipelkistysaineena inertissä liuottimessa. Sopivia hydridipelkistysaineita ovat litiumaluminiumhydridi, diboraani ja litiumboorihydridi, ensisijaisesti diboraani. Sopivia liuottimia ovat eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani, 1,4-dioksaani, 1,2-dimetoksietaani. Ensisijainen
 20 liuotin on tetrahydrofuraani. Pelkistys suoritetaan lämpötilan ollessa välillä noin 20 - 100 °C, ensisijaisesti noin ympäristön lämpötilan mukainen. Lopullista tuotetta valmistetaan hydrolysoimalla pelkistystuote käyttämällä
 25 esimerkiksi vettä käytettäessä litiumaluminiumhydridiä tai litiumboorihydridiä. Hydridipelkistyksen tuotteet eristetään boraanikompleksina diboraania käytettäessä. Yhdisteen
 30 7 boraanikompleksi, käsiteltäessä keesiumfluoridin kanssa epäorgaanisen emäksen läsnä ollessa polaarisisessa liuottimessa, muutetaan kaavan 7 mukaiseksi yhdisteeksi. Sopi-

via epäorgaanisia emäksiä ovat natriumbikarbonaatti, natriumkarbonaatti ja kaliumkarbonaatti, ensisijaisena natriumkarbonaatti. Polaarisia liuottimia ovat alkoholit, ensisijaisesti metanoli. Reaktio suoritetaan lämpötilan ollessa noin 25 - 80 °C, ensisijaisesti liuottimen kiehumislämpötilassa.

Vaihtoehtoisesti, muodostettaessa yhdisteitä, joissa on ryhmä 3-asemassa, pyridinyylisubstituentti lisätään syaani-indoliin (1) ennen substituentin sijoittamista 5-asemaan käyttämällä aikaisemmassa kappaleessa selostettua menetelmää. Sitten pyridinyyliryhmä pelkistetään käyttämällä esimerkiksi palladiumhydroksidia tai palladiumia hiilikatalyytillä, ensisijaisesti jälkimmäistä vastaavan piperidinyyli johdannaisen muodostamiseksi. Reaktio suoritetaan vedyn läsnä ollessa lämpötilan ollessa välillä noin 0 - 50 °C, ensisijaisesti noin ympäristön lämpötilassa. On käytettävä polaarista liuotinta, kuten alkoholia, ensisijaisesti etanolia.

Haluttaessa hiilisidos tiatsolin (oksatsoli tai tiatsolisulfoksidi) ja indolirenkaan välille, 5-syaani-indoli (1) muutetaan homologiseksi nitriiliksi, kuten 5-syaanimetyyli-indoliksi, käyttämällä syaanihydriinimenetelmää (Chem. Pharm. Bull., 20, 2163 (1972)). 5-syaanimetyyli-indolia käytetään sitten vastaavan tiatsolin, oksatsolin tai tiatsolisulfoksidin valmistamiseksi aikaisemmin selostetulla tavalla (yhdisteet 3, 4 ja 5).

Päinvastoin kuin aikaisemmin selostettuja 2-indolyylitiatsoli-, oksatsoli- tai tiatsolisulfoksidiyhdisteitä, 4-indolyyli johdannaisten valmistusta selostetaan seuraavassa reaktiokaaviossa.

12

5

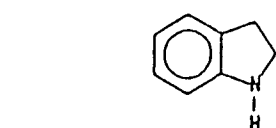
10

15

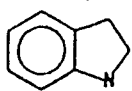
20

25

30

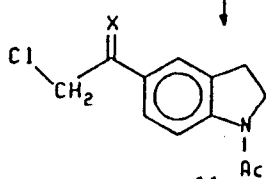


9

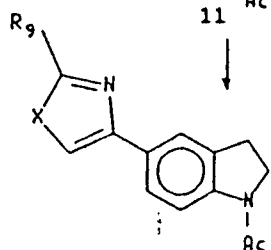


10

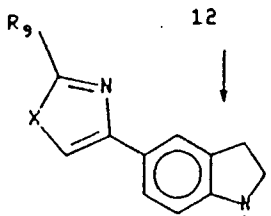
Ac = asettyliryhmä



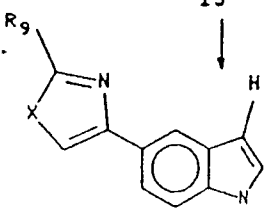
11



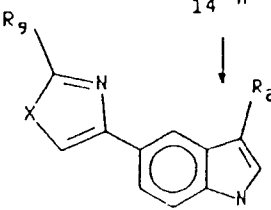
12



13



14



15

Indoliinin (9) annetaan reagoida asetyyliikloridin kanssa emäksen, ensisijaisesti trietyyliamiinin, läsnä ollessa, jolloin muodostuu 1-asetyylijohtannaista (10). Asetyyliosa toimii suojaavana ryhmänä ja muita käyttökelpoisia suojaavia ryhmiä on lueteltu tämän hakemuksen sivulla 5 6. Reaktio suoritetaan inertissä liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, dietyylietterissä tai tetrahydrofuraanissa, ensisijaisesti metyleenikloridissa lämpötilan ollessa välillä noin 0 - 40 °C, ensisijaisesti välillä noin 10 0 - 5 °C. Asetyyli-indoliini (10) muutetaan ketoindoliksi (11) antamalla sen reagoida klooriasetyyliikloridin kanssa Lewis-hapon, kuten aluminiumkloridin tai booritrifluoridin, ensisijaisesti edellisen läsnä-ollessa inertissä liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa tai rikkihiilessä. Ensisijainen liuotin on rikkihiili ja reaktiolämpötila on noin 25 - 60 °C, ensisijaisesti noin 40 °C. Tiatsolia (12) voidaan valmistaa antamalla ketoindolihdisteen (11) reagoida sopivan tioamidin kanssa, jolloin muodostuu tiatsolia tai sopivan karboksamidin kanssa, jolloin 20 muodostuu vastaavaa oksatsolia. Reaktiot suoritetaan polaarissa liuottimessa lämpötilan ollessa välillä noin 20 - 100 °C, ensisijaisesti liuottimen kiehumislämpötilassa. Sopivia liuottimia ovat alkoholit, ensisijaisesti etanoli.

25 Suojaava ryhmä poistetaan indoliinista (12) indoliinin (13) muodostamiseksi lämmittämällä yhdistettä (12) happamissa olosuhteissa lämpötilavälillä noin 40 - 100 °C, ensisijaisesti 50 °C:ssa. Sopivia happoja ovat rikki- ja kloorivetyhapot, ensisijaisesti 6 N kloorivetyhappo. Liuos
30 tehdään sitten emäksiseksi esimerkiksi natriumkarbonaatilla tai kaliumkarbonaatilla, ensisijaisesti edellisellä, jolloin saadaan yhdistettä (13).

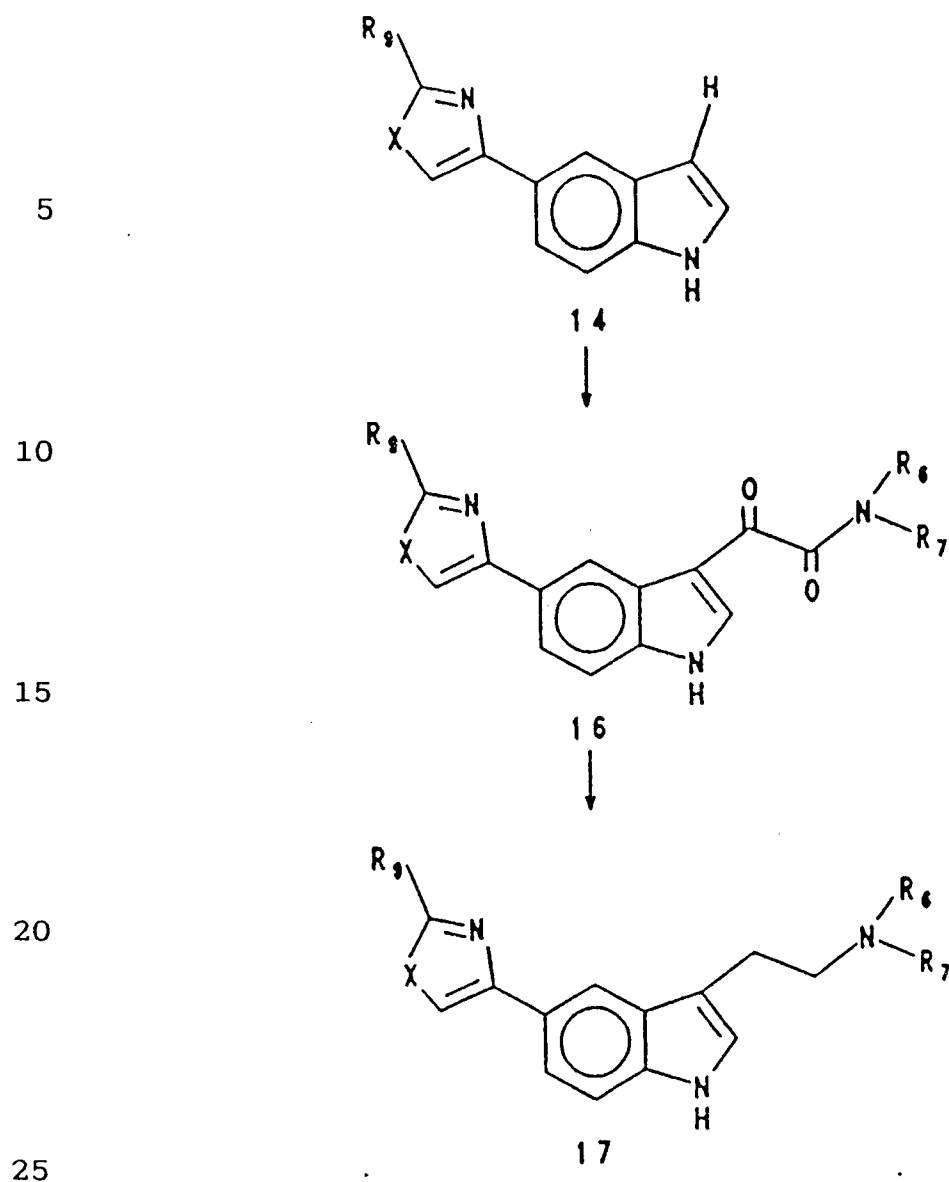
Indolia (14) valmistetaan käsittelemällä indoliinia
(13) hapettavan aineen, kuten kloraniilin tai palladium-
35 kloridin, ensisijaisesti kloraniilin kanssa. Lämpötilan on

oltava välillä noin 25 - 200 °C, ensisijaisesti noin 170 °C. Sopivia liuottimia ovat bentseeni, tolueeni ja ksyleenit, ensisijaisesti ksyleenit.

5 Yhdisteitä (15) muodostetaan kuten aikaisemmin on selostettu ottamalla huomioon yhdisteet (6) ja 2A substituenttien lisäämiseksi 3-asemaan. Tiatsoli (12) voidaan muuttaa tiatsolisulfoksidiksi kuten aikaisemmin on selostettu huomioimalla yhdiste (5).

10 1-substituoituja yhdisteitä muodostetaan antamalla yleiskaavan (6) mukaisten yhdisteiden tai yhdisteen (4A) pelkistetyn muodon reagoida sopivan alkylointiaineen kanssa inertissä liuottimessa dietyylieetteri, metyleenikloridi tai tetrahydrofuraani, ensisijaisesti jälkimmäinen mukaan lukien. Alkylointiaineita ovat fenyyllisulfonyylikloridi (muodostaen -SO₂Ph-ryhmän), asetyylikloridi (muodostaen asetyyli-ryhmän) ja jodimetaani (muodostaen metyyli-ryhmän). Reaktio suoritetaan typen suojaamana emäksen, kuten natriummetylaatin, kaliumhydridin tai natriumhydridin, ensisijaisesti jälkimmäisen läsnäollessa. Reaktiolämpötilan on oltava välillä noin 0 - 25 °C, ensisijaisesti noin 5 °C.

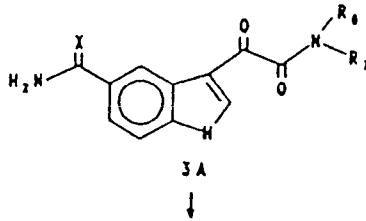
25 Aromaattisten substituoitujen yhdisteiden (8) tai (15) muodostamiseksi indolin (7) tai (14), joissa R₈ tai vastaavasti R₉ on kloorialkyyli-ryhmä, annetaan reagoida sopivan aryyliaineen kanssa emäksen, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatin, ensisijaisesti natriumkarbonaatin läsnäollessa. Näitä aryyli-ryhmiä ovat o-, m- tai p-substituoituneet aniliinit, bentsoyliamiini tai aromaattinen alkoholi, kuten fenoli. Reaktio tapahtuu lämpötilan ollessa 30 välillä noin 20 - 80 °C, ensisijaisesti noin 50 °C. Käytetään polaarista liuotinta, kuten etanolia tai isopropanolia.



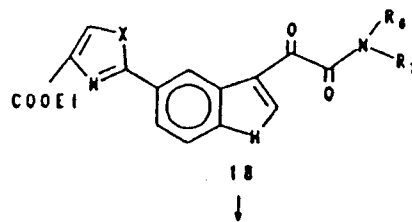
Vaihtoehtoisesti indoliinia (14) voidaan käyttää ensin dikarbonyyliaminosubstituoidun indolin (16) muodostamiseksi käyttämällä samanlaista menetelmää, jota on käytetty syaani-indolin (1) muuttamiseksi aikaisemmin selostetulla tavalla indoliksi (2A). Substituoitu indoli (16) pelkistetään sitten vastaavan dialkyyliaminosubstituoidun muodon (17) valmistamiseksi käyttämällä samanlaista muuntomenetelmää, jota on käytetty dialkyyliaminosubstituoidun

indolin (4A) muodostamiseksi myöskin aikaisemmin selostetulla tavalla.

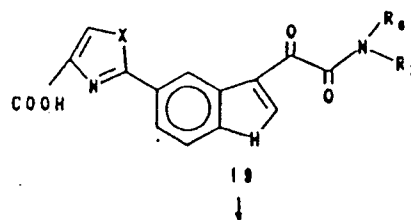
5



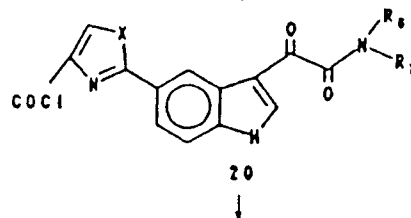
10



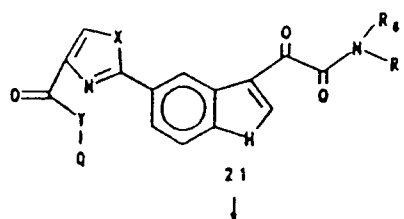
15



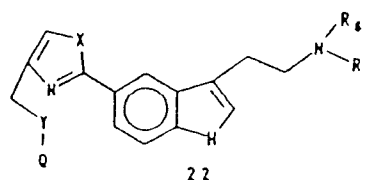
20



25



30



35

Tätä keksintöä voidaan myös soveltaa syntesointiin käyttämällä lähtöaineena tiokarboksamidia tai karboksamidi-

dia (3A). Karboalkoksitiatsolisubstituoitua indolia (18) muodostetaan antamalla tiokarboksamidin tai karboksamidin (3A) reagoida sopivan halogeenipyruvaatin esterin, esimerkiksi etyylibromipyryvaatin kanssa karboetoksitiatsoli-

5 substituoitun yhdisteen muodostamiseksi. Reaktio suoritetaan polaarisisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi etanolissa, propanolissa, isopropanolissa, tetrahydrofuraanissa tai asetonitriilissä, ensisijaisesti etanolissa. Reaktiolämpötilan on oltava välillä noin ympäristön lämpötila -

10 ja noin 80 °C, ensisijaisesti noin käytettävän liuottimen kiehumislämpötilan mukainen.

Vastaavaa karboksyylihappojohdannaista (19) muodostetaan hydrolysoimalla indolia (18) käyttämällä alan asiantuntijain tuntemia standardimenetelmiä.

15 Happokloridijohdannaista (20) valmistetaan synteettisesti karboksyylihappojohdannaista (19) käyttämällä myöskin alan asiantuntijain tuntemia menetelmiä. Karboksyylihappojohdannaista (19) annetaan sitten vuorostaan reagoida sopivan aromaattisen amiinin kanssa (riippuen

20 tiatsolin tai oksatsolin halutusta substituentista) sopivassa liuottimessa, jolloin muodostuu vastaavasti substituoituja tiatsoli- tai oksatsoliyhdisteitä (21). Sopivia liuottimia ovat metyleenikloridi, tetrahydrofuraani ja bentseeni, ensisijaisesti metyleenikloridi. Reaktiolämpö-

25 tilan on oltava välillä noin 0 - 80 °C, ensisijaisesti noin ympäristön lämpötilan mukainen.

Yhdisteet (21) pelkistetään sitten käyttämällä samanlaisia menetelmiä, joita on käytetty yhdisteen (14) pelkistämiseen aikaisemmin selostetulla tavalla. Pelkistyslämpötilan on oltava välillä noin 20 ja noin 70 °C,

30 ensisijaisesti noin 50 °C.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat luonteeltaan emäksisiä, pystyvät muodostamaan hyvin monenlaisia erilaisia suoloja erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten

35 happojen kanssa. Vaikkakin sellaisten suolojen on oltava

farmaseuttisesti hyväksyttäviä eläimille annettaviksi, usein käytännössä on toivottavaa eristää kaavan I mukainen yhdiste reaktioseoksesta farmaseuttisesti hyväksymättömänä suolana ja muuttaa sitten jälkimmäinen yksinkertaisesti takaisin vapaaksi emäsyhdisteeksi käsittelemällä alkalisen reagenssin kanssa, ja muuttaa sen jälkeen vapaa emäs farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi. Tämän keksinnön emäsyhdisteiden happoadditiosuoloja on helposti valmistettavissa käsittelemällä emäsyhdistettä pääasiallisesti ekvivalenttimäärän kanssa valittua epäorgaanista tai orgaanista happoa vesipitoisessa liuotinväliaineessa tai sopivassa orgaanisessa liuottimessa kuten, metanolissa tai etanolissa. Kiteyttämällä huolellisesti tai haihduttamalla liuotin saadaan haluttua kiinteää suolaa.

Hapot, joita käytetään tämän keksinnön emäsyhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseen, ovat happoja, jotka muodostavat toksittomia happoadditiosuoloja, se on suoloja, joissa on farmakologisesti hyväksyttäviä anioneja, kuten kloridi-, bromidi-, jodidi-, nitraatti-, sulfaatti- tai bisulfaatti-, fosfaatti- tai happamia fosfaatti-, asetaatti-, laktaatti-, sitraatti- tai happamia sitraatti-, tartraatti- tai bitartraatti-, sukkinaatti-, maleaatti-, fumaraatti-, glukonaatti-, sakkaraatti-, bentsoaatti-, metaanisulfo-naatti- ja pamoaaattisuolaja [se on 1,1'-metyleenibis-(2-hydroksi-3-naftoaatti)].

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat (joista käytetään myös nimitystä keksinnön aktiiviset yhdisteet) ovat käyttökelpoisia psykoterapeuttisia aineita ja ovat tehokkaita serotoniini-(5-HT₁)agonisteja ja niitä voidaan käyttää hoidettaessa masennusta, ahdistusta, syömissairauksia, liikalihavuutta, lääkkeiden liikakäyttöä, rykelmäpäänsärkyä, migreeniä, kroonista kohtauksittaista toispuolista päänsärkyä ja päänsärkyä, joka on yhteydessä verisuonisairauksiin, kipua

ja muita sairauksia, jotka aiheutuvat serotoniinienergisen neurotransmission vajauksesta. Yhdisteitä voidaan myös käyttää keskeisesti vaikuttavina verenpainetta alentavina ja verisuonia laajentavina aineina.

5 Keksinnön aktiivisia yhdisteitä arvioidaan migreenin vastaisina aineina kokeilemalla määrää, jolla ne jäljittelevät sumatriptaanin supistavaa vaikutusta koiran eristettyyn jalkavarren iholaskimon laskimosuikaleeseen (P. P. A. Humphrey et. al., Br. J. Pharmacol., 94, 1128
10 (1988)). Tätä vaikutusta voi ehkäistä methiothepin, tunnettu serotoniiniantagonisti. Sumatriptaanin tiedetään olevan käyttökelpoinen hoidettaessa migreeniä ja aiheuttavan selektiivistä lisääntymistä yhteisen päävaltimon verisuonivastuksessa nukutetussa koirassa. On ehdotettu
15 (W. Fenwick et. al., Br. J. Pharmacol., 96, 83 (1989)), että tämä on sen tehokkuuden perustana. Aktiivisia yhdisteitä arvioidaan myös käyttämällä R. E. Heuringin ja S. J. Peroutkan menetelmää (J. Neuroscience, 7, 894 (1987)).

20 Tämän keksinnön yhdistelmiä voidaan formuloida tavalliseen tapaan käyttämällä yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa. Täten keksinnön aktiivisia yhdisteitä voidaan formuloida suun, posken, nenänsisäistä, parenteraalista (esim. laskimonsisäistä, lihaksensisäistä tai ihonsisäistä) tai peräaukon kautta tapahtuvaa antoa
25 varten tai muotoon, joka soveltuu annettavaksi sisäänhengittämällä tai sisään puhalluttamalla.

 Suun kautta antoa varten farmaseuttiset yhdistelmät voivat olla esimerkiksi tablettien tai kapselien muodossa, jotka on valmistettu tavanomaisin tavoin farmaseuttisesti hyväksyttävien apuaineiden, kuten sideaineiden
30 (esim. esigelatinoidun maissitärkkelyksen, polyvinyylipyrrolidonin tai hydroksipropyylimetyyliselluloosan); täyteaineiden (esim. laktoosin, mikrokiteisen selluloosan tai kalsiumfosfaatin); liukastavien aineiden (esim. magnesium-
35 stearaatin, talkin tai piidioksidin); hajottavien aineiden

(esim. perunatärkkelyksen tai natriumtärkkelysglykolaa-
tin); tai kostutusaineiden (esim. natriumlauryylisulfaa-
tin) kanssa. Tabletit voivat olla pinnoitettuja alalla
hyvin tunnetuin menetelmin. Nestevalmisteet suun kautta
5 antoa varten voivat olla esimerkiksi liuosten, siirappien
tai suspensioiden muodossa, tai niitä voi olla tarjolla
kuivana tuotteena sekoitettaviksi veden tai muun sopivan
väliaineen kanssa ennen käyttöä. Sellaisia nestevalmistei-
ta voidaan valmistaa tavanomaisin tavoin farmaseuttisesti
10 hyväksyttävien lisäaineiden, kuten suspendointiaineiden
(esim. sorbitolisiirapin, metyyliiselluloosan tai hydrattu-
jen syömäkelpoisten rasvojen); emulgointiaineiden (esim.
lesitiinin tai akaasian); vedettömien väliaineiden (esim.
manteliöljyn, öljymäisten esterien tai etyylialkoholin);
15 ja suoja-aineiden (esim. metyyli- tai propyyli-p-hydrok-
sibentsoaattien tai sorbiinihapon) kanssa.

Posken kautta antoa varten yhdistelmä voi olla tab-
lettien tai pastillien muodossa, jotka on formuloitu ta-
valliseen tapaan.

20 Keksinnön aktiiviset yhdisteet voivat olla formu-
loituja annettaviksi parenteraalisesti injektoimalla, mu-
kaan lukien käyttö tavallisten katetrointimenetelmin tai
ruiskeena. Formuloinnit injektointia varten voivat olla
annosyksikön muodossa esim. ampulleissa tai moniannoksi-
25 sissä säiliöissä lisätyn suoja-aineen kanssa. Yhdistelmät
voivat olla sellaisissa muodoissa kuten suspensioina, liu-
oksina tai emulsioina öljymäisissä tai vesipitoisissa vä-
liaineissa, ja voivat sisältää formulointiaineita, kuten
suspendointi-, stabilointi- ja/tai dispergointiaineita.
30 Vaihtoehtoisesti aktiivinen aineosa voi olla jauheen muo-
dossa sekoitettavaksi sopivan väliaineen, esim. steriilin
kuumetta aiheuttamattoman veden kanssa ennen käyttöä.

Keksinnön aktiiviset yhdisteet voidaan formuloida
myös peräsuoliyhdistelmiksi, kuten peräpuikoiksi tai re-
35 tentioperäruiskeiksi, esim. sellaisiksi, jotka sisältävät

tavanomaisia peräpuikkopohjia, kuten kaakaovoita tai muita glyseridejä.

Nenänsisäistä antoa varten tai sisäänhengittämällä antoa varten keksinnön aktiiviset yhdisteet toimitetaan tavallisesti liuoksen tai suspension muodossa pumppukäyt-
 5 töisestä suihkesäiliöstä, jota potilas puristaa tai pump-
 puu tai sumutesuihketilassa painesäiliöstä tai sumutti-
 mesta, käyttämällä sopivaa ponneainetta, esim. diklooridi-
 fluorimetaania, trikloorifluorimetaania, diklooritetra-
 10 fluorietaania, hiilidioksidia tai muuta sopivaa kaasua.
 Kun kyseessä on painesumute, annosyksikkö voidaan määrit-
 tää varustamalla venttiili mitatun määrän syöttäväksi.
 Painesäiliö tai sumute voi sisältää aktiivisen yhdisteen
 liuosta tai suspensiota. Kapselit ja patruunat (valmistet-
 15 tu esimerkiksi gelatiinista) hengityslaitteessa tai si-
 säänpuhalluslaitteessa käyttöä varten voidaan formuloida
 sisältämään keksinnön yhdisteen jauheseosta ja sopivaa
 jauhepohjaa kuten laktoosia tai tärkkelystä.

Ehdotettu keksinnön aktiivisten yhdisteiden annos
 20 suun kautta, parenteraalisesti tai posken kautta antoa
 varten keskimääräiselle täysikasvuiselle ihmiselle edellä
 mainittujen tilojen (esim. migreenin) käsittelemiseksi on
 0,1 - 200 mg aktiivista aineosaa annosyksikköä kohden,
 joka voidaan antaa esimerkiksi 1 - 4 kertaa päivässä.

Sumuteformuloinnit edellä mainittujen tilojen (esi-
 25 merkiksi migreenin) käsittelemiseksi keskimääräisessä täy-
 sikasvuisessa ihmisessä järjestetään ensisijaisesti siten,
 että kukin mitattu annos tai sumutteen "puhallus" sisältää
 20 - 1 000 µg keksinnön yhdistettä. Suurin päivittäinen
 30 annos sumutetta voi olla rajoissa 100 µg - 10 mg. Anto voi
 tapahtua useina kertoina päivittäin, esimerkiksi 2, 3, 4
 tai 8 kertaa, antamalla esimerkiksi kullakin kerralla 1, 2
 tai 3 annosta.

Seuraavat valmistukset valaisevat lähtöaineiden
 35 valmistusta ja seuraavat esimerkit valaisevat tämän kek-

sinnön yhdisteiden valmistusta. Sulamispisteet ovat korjaamattomia. NMR-arvot on ilmoitettu ppm-arvoina (d) ja viitattu deuterium lock -signaaliin näyteliuottimesta.

5 Kaupallisia reagensseja käytettiin enempää puhdistamatta. Kromatografia viittaa kolonnikromatografiaan, joka suoritettiin käyttämällä 32 - 63 μm :n silikageeliä ja toteutettiin typpipaineolosuhteissa (flash-kromatografoimalla). Huoneenlämpötila on 20 - 25 °C.

10 Esimerkkien 4A-4D, 7, 8A-8E, 13, 14A-14G, 15A, 15B, 20, 23A-23C, 26 ja 28 yhdisteet arvioitiin 5-HT_{1D}-aktiivisuuden osalta käyttämällä menetelmää, jonka ovat kehittäneet R. E. Heuring ja S. J. Peroutka (J. Neuroscience, 7, 894 (1987)). Kaikkien yhdisteiden IC₅₀ oli ainakin 1 mikromolaarinen. Välituotteita on selostettu valmistuksissa 1 - 15 ja esimerkeissä 1A, 1B, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 21A-21C, 22A-22C, 24, 25, ja 27, 29-32, 34A-34D, 36A-36D, 38A-38B, 39A-39B ja 40A-40B.

Valmistus 1

1-fenyylisulfonyyli-5-syaani-indoli

20 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5-syaani-indolia (4,26 g, 30 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (75 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin annoksittain natriumhydridiä (60-%:ista dispersiota mineraaliöljyssä, 1,24 g, 31 mmol). Muodostunutta seosta sekoitettiin typen suojaamana tunnin ajan. Tummanharmaa liuos jäähdytettiin jäähauteessa noin 5 °C:seen ja fenyyli-sulfonyylikloridia (3,82 ml, 30 mmol) lisättiin tiputtamalla sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila pysyi 15 °C:n alapuolella. Lisäyksen päätyttyä jäähaude poistettiin ja sekoittamista 25 huoneenlämpötilassa jatkettiin 3 tuntia. Tummanruskea seos konsentroidtiin sitten alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin veteen (25 ml) ja vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 25 ml). Nämä uutteen yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. 30 Raa- ka tuote (nahanruskea kiinteä aine) puhdistettiin tritu-

roimalla dietyylieetterin (25 ml) kanssa. Tuote, valkea kiinteä aine, koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ilmassa (7,2 g, 25 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 6,69 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,40 - 7,58 (m, 4H), 7,66 (d, J = 6 Hz, 1H),
 5 7,84 (bs, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9 Hz, 1H).

Valmistus 2

1-fenyylisulfonyyli-5-tiokarboksamidindoli

Sekoitettua liuosta, jossa oli valmistuksen 1 yhdistettä (6,9 g, 24,5 mmol) etyyliasetaatissa (100 ml),
 10 sekoitettiin dietyliditiofosfaatin (4,1 ml, 25 mmol) kanssa. Muodostunutta seosta kyllästettiin kaasumaisella kloorivedyllä 15 minuutin ajan aiheuttaen lievää eksotermisyyttä. Noin 16 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa reaktioseoksesta saostui keltaista kiinteää ainetta. Tuote koottiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla (25 ml) ja kuivattiin ilmassa (7,5 g, saanto = 97 %), sp. 176 - 177 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 6,70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 3H), 7,58 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,72 - 7,85 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H).
 20

Valmistus 3

5-karboksamidindoli

Sekoittaen liuosta, jossa oli 5-syaani-indolia (2,84 g, 10 mmol) etanolissa (30 ml), sekoitettiin
 25 30-%:isen vetyperoksidin (10 ml) kanssa ja sekoitettiin typen suojaamana 10 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin 3 N NaOH:n vesiliuosta (10 ml). Havaittiin eksotermisyyttä ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 6 tuntia ennen neutralointia 2 N HCl:llä. Muodostunut seos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt uutteen pestiin NaHCO_3 :n vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä (2,4 g, saanto 75 %) valkeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 6,62 (bs, 1H), 7,26 (bs, 1H), 7,40 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,13 (bs, 1H).
 35

Valmistus 4**1-asetyyli-indoliini**

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli indoliinia (1,43 g, 12 mmol) kuivassa metyleenikloridissa (30 ml),
 5 lisättiin trietyyliamiinia (1,7 ml, 12,3 mmol). Muodostunut seos jäädytettiin jäähauteessa noin 5 °C:seen, minkä jälkeen lisättiin tiputtamalla asetyylikloridia (1,77 ml, 12 mmol). Lisäyksen päätyttyä jäähaude poistettiin ja seosta sekoitettiin edelleen huoneenlämpötilassa tunnin ajan.
 10 Reaktioseos kaadettiin murskattuihin jäihin. Metyleenikloridiuute erotettiin, pestiin suolaliuoksella (20 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin 1,65 g (saanto 85 %) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ =
 15 2,23 (s, 3H), 3,18 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 4 Hz, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 2H), 8,18 (d, J = 4 Hz, 1H).

Valmistus 5**1-asetyyli-5-klooriasetyyli-indoliini**

20 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli valmistuksen 4 yhdistettä (1,2 g, 7,4 mmol) rikkihiilessä (5 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin klooriasetyylikloridia (1 ml, 12,5 mmol), minkä jälkeen lisättiin annoksittain aluminiumkloridia (3 g, 22,5 mmol). Muodostunutta seosta lämmitettiin
 25 noin 40 °C:ssa 5 tuntia. Ylempi rikkihiilikerros dekantoiitiin erilleen, kaatamalla tumma viskoosinen massa jäihin. Saatu nahanruskea kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin ilmassa. Raaka tuote (1,5 g) puhdistettiin trituroimalla heptaanin (30 ml) kanssa, suodatettiin ja kuivatettiin ilmassa, jolloin saatiin 13 g (saanto 74 %) otsikon
 30 yhdistettä. (J. Gen. Chem., 29, 2835 (1959)). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ = 2,22 (s, 3H), 3,20 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 4 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6 Hz, 1H).

Valmistus 6**Indoli-5-karboksaldehydi**

Liuokseen, jossa oli 5-syaani-indolia (5 g, 32,2 mmol) pyridiinissä (70 ml), lisättiin etikkahappoa (35 ml), natriumhypofosfiitin vesiliuosta (10 g 35 ml:ssa H₂O:ta), minkä jälkeen lisättiin yhdistettä Ra-Ni. Muodostunutta seosta lämmitettiin 45 °C:ssa 3 tuntia ja sitten suodatettiin celiten läpi. Suodos yhdistettiin veden (150 ml) ja etyyliasetaatin (150 ml) kanssa. Orgaaninen uute erotettiin, pestiin kuprisulfaatin vesiliuoksella (3 x 100 ml), vedellä (2 x 100 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin 5,1 g raakaa tuotetta (vaalean kellanruskeaa kiinteää ainetta). Raaka tuote puhdistettiin kiteyttämällä kloroformista (40 ml), jolloin saatiin 2,8 g (55 %) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. (Helv. Chim. Acta, 51, 1616 (1968)). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 6,70 (t, J = 2 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,58 (bs, 1H), 9,12 (s, 1H).

Valmistus 7**5-(1-etoksikarbonyylioksi)indoliasetonitriili**

Liuos, jossa oli valmistuksen 6 yhdistettä (2 g, 13,8 mmol) etanolissa (25 ml), jäähdytettiin jäähauteessa 0 °C:seen. Reaktioseokseen lisättiin kaliumsyanaattia (1,4, 21 mmol), minkä jälkeen lisättiin tiputtamalla etyyliklooriformiaattia (2,8 g, 26 mmol). Etyyliklooriformiaattia lisättäessä saostui asteittain valkeaa jauhetta. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 90 minuuttia. Seos konsentroitiin alipaineessa 20 °C:ssa. Jäljelle jäänyt öljy jaettiin metyleenikloridiin (20 ml) ja veteen (20 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen uute erotettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin 2,8 g (83 %) otsikon yhdistettä vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena. (Chem. Pharm. Bull., 20, 2163 (1972)) ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,24 (t, J = 4 Hz, 3H), 4,18 (m,

2H), 6,28 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H).

Valmistus 8

Indoli-5-asetonitriili

- 5 Seosta, jossa oli valmistuksen 7 yhdistettä (2,1 g, 8,6 mmol) ja 10 % Pd/C:tä metanolissa (30 ml), hydrattiin 45 psi:n paineessa 18 tuntia. Reaktioseos suodatettiin celiten läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin 1,5 g raakaa tuotetta keltaisena öljynä.
- 10 Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (35 g) ja eluoimalla kloroformilla saatiin otsikon yhdistettä (0,85 g, 64 %) valkeana kiteisenä kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3,80 (s, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,98 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,10 - 7,16 (m, 1H), 7,26 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,34 (bs, 1H).
- 15

Valmistus 9

1-fenyylisulfonyyli-indoli-5-asetonitriili

- Menetelmä on identtinen esimerkin 1 kanssa. Käytettyjä reagensseja olivat valmistuksen 8 yhdiste (0,73 g, 4,7 mmol), natriumhydridi (0,25 g, 5,1 mmol), fenyyli-
- 20 sulfonylikloridi (0,6 ml, 4,7 mmol), tetrahydrofuraani (50 ml). Saanto: 0,55 g (40 %) otsikon yhdistettä vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3,80 (s, 2H), 6,44 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 6 Hz, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 4H), 7,58 (d, J = 2, Hz, 1H),
- 25 7,84 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 6 Hz, 1H).

Valmistus 10

1-fenyylisulfonyyli-5-tioasetamidoindoli

- Menetelmä esimerkissä 2 selostettu. Käytettyjä reagensseja olivat valmistuksen 9 yhdiste (0,35 g, 1,2 mmol), dietyyliditiofosfaatti (0,2 ml, 1,2 mmol) ja etyyliase-
- 30 taatti (30 ml). Saanto: 0,27 g (68 %) otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 4,48 (s, 2H), 6,70 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,50 (d,

$J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 7,60 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7,74 - 7,86 (m, 3H), 7,96 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 8,10 (s, 1H).

Valmistus 11

5-syaani-3-(1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indoli

Menetelmä on identtinen esimerkin 4 kanssa. Käytettyjä reagensseja olivat 5-syaani-indoli (10 g, 70,4 mmol), 1-metyyli-4-piperidoni (8,65 ml, 70,4 mmol), natrium (3,45 g, 0,15 mmol) ja metanoli (200 ml). Kiehumisaika oli 48 tuntia. Oranssivärisen liuoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja konsentroitiin alipaineessa tilavuuteen noin 100 ml. Tuote kiteytyi erilleen metanoliliuoksesta vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena, koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 14,1 g (80,5 %) otsikon yhdistettä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 2,44$ (s, 3H), 2,52 (bs, 2H), 2,68 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 2H), 3,12 - 3,22 (m, 2H), 6,08 (bs, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,32 (bs, 2H), 8,12 (s, 1H).

Valmistus 12

5-syaani-3-(1-metyylipiperidin-4-yyli)indoli

Suspensiota, jossa oli valmistuksen 11 yhdistettä (10 g, 30,5 mmol) ja 10 % palladiumia sisältävää hiilikatalyyttiä (1 g) etanolissa, hydrattiin 45 psi:n paineessa 36 tuntia. Reaktioseos suodatettiin celiten läpi ja suodos haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (200 g) ja eluoimalla kloroformi-metanoli-seoksella (10:1) saatiin otsikon yhdistettä (8,85 g, 68 %) nahanruskeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1,70$ (dd, $J_1 = 2 \text{ Hz}$, $J_2 = 6 \text{ Hz}$, 2H), 1,95 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 2,18 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,70 - 2,85 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 1H), 8,03 (s, 1H).

Valmistus 13**3-(1-metyylipiperidin-4-yyli)-5-(tiokarboksamido)indoli**

Menetelmä on identtinen valmistuksen 2 kanssa. Käytetyt reagenssit olivat valmistuksen 12 yhdiste (5,05 g, 17,7 mmol), dietyyliditiofosfaatti (2,97 ml, 17,7 mmol) ja etyyliasetaatti (100 ml). Reaktioaika oli 48 tuntia. Tuote, joka saostui erilleen etyyliasetaattiliuoksesta, koottiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla (2 x 20 ml) ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 6,1 g (93 %) otsikon yhdistettä oranssinvärisenä kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,80 - 1,85 (m, 2H), 1,98 (d, J = 6 Hz, 2H), 2,08 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,74 - 2,84 (m, 1H), 2,88 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 1H), 7,74 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,24 (bs, 1H).

Valmistus 14**2[3-N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-(karboetoksi)tiatsoli**

Suspensioon, jossa oli esimerkin 10 yhdistettä (9 g, 32,7 mmol) etanolissa (100 ml), lisättiin tiputtamalla etyylibromipyryvaattia (4,1 ml, 32,7 mmol). Muodostunutta seosta kuumennettiin kiehattamalla paluujäähdytystä käyttäen 8 tuntia. Tuotetta alkoi saostua erilleen etanoliliuoksesta 2 tunnin kiehutuksen jälkeen. Reaktioseoksen annettiin palautua ympäristön lämpötilaan ennen kuin tuote eristettiin suodattamalla. Raaka tuote (8,1 g) puhdistettiin trituroimalla kloroformin (25 ml) kanssa, minkä jälkeen seurasi suodatus ja kuivaus ilmassa, jolloin saatiin 7,4 g (61 %) otsikon yhdistettä vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,41 (s, 6 Hz, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,43 (q, J = 6 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

Valmistus 15**2[3-(N,N-dimetyyligluoksamidi)indol-5-yyli]-4-karboksyylihappo**

Seosta, jossa oli valmistuksen 14 yhdistettä (7 g, 18,9 mmol) ja 100 ml 3 N KOH:n vesiliuosta, sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 16 tuntia. Oranssinvärinen liuos jäähdytettiin -5 °C:seen ja tehtiin happamaksi 6 N HCl:llä pH-arvoon 5. Vesiliuoksesta erilleen saostunut tuote koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,58 g (86 %) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ¹H-NMR (DMSO) δ = 2,97 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

Esimerkki 1**Yleismenetelmä 2-(1-fenyylisulfonyyli-indol-5-yyli)tiatsolin synteesiä varten**

Sekoitettua liuosta, jossa oli valmistuksen 2 yhdistettä (0,95 g, 3 mmol) absoluuttisessa etanolissa (20 ml) sekoitettiin sopivan α-kloorikarbonyylireagenssin (6 mmol, 2 ekv.) kanssa ja kuumennettiin paluujäähdytystä käyttäen 3 - 5 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin ja konsentroitiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy tai kiinteä aine joko trituroitiin eetterin kanssa tai kromatografoitiin kolonnissa, jolloin saatiin haluttua tuotetta.

1A. 2-(1-fenyylisulfonyyli-indol-5-yyli)tiatsoli

α-kloorikarbonyylireagenssi oli 50-%:ista kloori-asetaldehydin vesiliuosta ja reaktioaika oli 5 tuntia. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoiden käyttämällä silikageeliä (60 g) ja eluoimalla heksaanien-etyyli-asetaatin seoksella (50:50) saatiin otsikon yhdistettä (0,89 g, saanto 85 %) keltaisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 6,70 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,59 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,85 - 7,90 (m, 3H), 7,90 - 8,05 (m, 1H), 8,11

(bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia, 340 (M+, 88).

1B. 2-(1-fenyylisulfonyyli-indol-5-yyli)-4-metyyli-tiatsoli

5 α -kloorikarbonyyllireagenssi oli klooriasetoni. Reaktioaika oli 3 tuntia. Kiteinen tuote alkoi saostua reaktioseoksesta 2 tunnin kiehutuksen jälkeen. Tuote koottiin talteen suodattamalla, trituroitiin eetterin (15 ml) kanssa ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin vaaleankeltaista
10 kiinteää ainetta (0,92 g, saanto 87 %), sp. 209 - 210 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 6,84 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,06 (bs, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,62 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,00 - 8,10 (m, 2H), 8,62 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia; 354 (M+,
15 54).

Esimerkki 2

2-(1-fenyylisulfonyyli-indol-5-yyli)-1-okso-tiatsoli (yhdiste 4)

20 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli esimerkin 1A yhdistettä (0,5 g, 1,5 mmol) metyleenikloridissa (20 ml), lisättiin liuos, jossa oli m-klooriperbentsoehappoa (0,63 g, 3,7 mmol, 2,5 ekv.) metyleenikloridissa (5 ml). Seosta sekoitettiin typen suojaamana ympäristön lämpötilassa 36 tuntia. Tuote saostui valkeana, hienojakoisena
25 kiinteänä aineena ja suodatettiin, pestiin metyleenikloridilla (5 ml) ja kuivattiin ilmassa (0,3 g, saanto = 57 %). $^1\text{H-NMR}$ δ = 6,72 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,36 - 7,55 (m, 3H), 7,60 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 6 Hz, 2H), 7,94 - 8,00
30 (m, 2H), 8,76 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia; 356 (M+, 20).

Esimerkki 3

2-(indol-5-yyli)-4-metyylioksatsoli

35 Klooriasetonia (1,6 ml, 20 mmol) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli valmistuksen 3 yhdistettä

(2 g, 12,5 mmol) absoluuttisessa etanolissa (40 ml) ja kuumennettiin palautusta käyttäen typen suojaamana 7 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin etyyliasetattiin (50 ml) ja pestiin natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja konsentroitiin alipaineessa, jolloin saatiin öljyä. Kromatografoimalla tämä öljy kolonnissa käyttämällä silikageeliä (50 g) ja eluomalla kloroformilla saatiin otsikon yhdistettä (1,1 g, 44 %) valkeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 6,58 (bs, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,86 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 6 Hz, 1H), 8,30 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia; 198 (M^+ , 92).

Esimerkki 4

Yleismenetelmä 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]tiatsoli(oksatsoli)-yhdisteiden synteesiä varten

Osa (a) - Natriummetylaattiliuosta valmistettiin lisäämällä natriumia (0,14 g, 6 mmol), 4 ekv. metanoliin (20 ml) typen suojaamana. Tämä liuos sekoitettiin sopivan tiatsoli(oksatsoli)-johdannaisen (1,5 mmol) kanssa ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia, minkä jälkeen lisättiin N-t-BOC-4-piperidonia (0,6 g, 3 mmol, 2 ekv.) metanolissa (5 ml). Muodostunutta seosta kuumennettiin paluujäähdytystä käyttäen 3 - 8 tuntia tiatsoli(oksatsoli)-substraatista riippuen, jäähdytettiin ja sitten konsentroitiin alipaineessa. Jäännös (öljy tai kiinteä aine) kromatografoitiin kolonnissa, jolloin saatiin haluttua välituotetta.

Osa (b) - Suojaavan ryhmän poisto HCl :n metanoliiliuoksella, jolloin saatiin lopputuotetta.

4A. (a) 2-[3-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli]indol-5-yyli]tiatsoli

Reaktioaika oli 3 tuntia. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (30 g)

ja eluoimalla kloroformi-metanolilla (30:1) saatiin otsikon yhdistettä (0,56 g, saanto 98 %) värittömänä paksuna öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1,48 (s, 9H), 2,54 (bs, 2H), 3,65 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,15 (bs, 2H), 6,18 (bs, 1H), 7,16 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,35 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,45 (bs, 1H).

(b) 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]tiatsoli

Reaktioaika oli 90 minuuttia. Reaktioseos konsentroidtiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin veteen (5 ml), tehtiin emäksiseksi 3 N NaOH:lla pH-arvoon 10 ja vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla (5 x 20 ml). Nämä uutteen yhdistettiin, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Raaka tuote trituroitiin CHCl_3 :n (10 ml) kanssa. Tuote, nahanruskea kiinteä aine, koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ilmassa (0,15 g, saanto 36 %), sp. 183 - 185 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,42 (bs, 2H), 3,08 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,52 (bs, 2H), 6,14 (bs, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,48 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia; 281 (M^+ , 100).

4B. (a) 2-[3-(1-tert.-butoksykarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-metyylitiatsoli

Reaktioaika oli 4 tuntia. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (30 g) ja eluoimalla kloroformilla saatiin otsikon yhdistettä (0,45 g, saanto 76 %) vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 1,90 (bs, 9H), 2,42 (s, 3H), 3,38 (bs, 2H), 3,80 (bd, 2H), 5,04 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,38 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,34 (bs, 1H).

(b) 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-metyylitiatsoli

Reaktioaika oli 2 tuntia. Reaktioseos konsentroidiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin veteen (5 ml), tehtiin emäksiseksi 3 N NaOH:lla pH-arvoon 10 ja vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla (5 x 20 ml). Nämä uutteen yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (25 g) ja eluomalla seoksella 5 % trietyyliamiinia metanolissa saatiin otsikon yhdistettä (0,12 g, 27 %) keltaisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,48 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,38 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,78 (bs, 2H), 6,00 (bs, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,24 (bs, 1H), 7,36 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 295 (M⁺, 100).

4C. (a) 2-[3-(1-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-1-oksoitiatsoli

Reaktioaika oli 8 tuntia. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (30 g) ja eluomalla kloroformi-metanolilla (15:1) saatiin otsikon yhdistettä (0,53 g, 45 %) värittömänä öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,44 (s, 9H), 2,32-2,46 (m, 2H), 3,60 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,08 (bs, 2H), 6,12 (bs, 1H), 6,96 (bs, 1H), 7,08 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,82 (bs, 1H).

(b) 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-1-oksoitiatsoli

Reaktioaika oli 3 tuntia. Reaktioseos konsentroidiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin metanoliin (10 ml), tehtiin emäksiseksi trietyyliamiinilla ja haihdutettiin sitten kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (20 g) ja eluomalla trietyyliamiini-metanolilla (5:95) saatiin otsikon yhdistettä (0,2 g, 66 %) vaalean-

5 keltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ = 2,57 (bs, 2H), 3,10 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,56 (bs, 2H), 6,30 (bs, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2 Hz, 1H), 9,12 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 297 (M^+ , 10).

4D. (a) 2-[3-(1-tert.-butoksikarboksyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-netyylioksatsoli

10 Reaktioaika oli 8 tuntia. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (30 g) ja eluoimalla heksaanien-etyyliasetatin seoksella (1:1) saatiin otsikon yhdistettä (0,21 g, 37 %) keltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1,50 (s, 9H), 2,16 (s, 3H), 2,54 (bs, 2H), 3,66 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,12 (bs, 2H),
15 6,20 (bs, 1H), 7,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,52 (bs, 1H).

(b) 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-metyylioksatsoli

20 Reaktioaika oli 4 tuntia. Reaktioseos konsentroidtiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt kiinteä aine liuotettiin metanoliin (15 ml), tehtiin emäksiseksi trietyyliamiinilla ja haihdutettiin lopuksi kuiviin alipaineessa. Kromatografoimalla raaka tuote kolonnissa käyttämällä silikageeliä (30 g) ja eluoimalla trietyyliamiini-metanoli-
25 seoksella (5:95) saatiin otsikon yhdistettä (84 mg, 20 %) vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,26 (s, 3H), 2,46 (bs, 2H), 3,12 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,58 (bs, 2H), 6,30 (bs, 1H), 7,34 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H).
30 Matala erotuskykyinen massaspektroskopia 279 (M^+ , 100). Korkea erotuskykyinen massaspektroskopia: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: 279,13415; saatu 279,1361.

Esimerkki 5**2-(indol-5-yyli)tiatsoli**

Liuosta, jossa oli esimerkin 1A yhdistettä (3,8 g, 11,2 mmol) metanolissa (50 ml), sekoitettiin kiinteän kaliumkarbonaatin (2,7 g, 20 mmol) kanssa ja lämmitettiin 50 °C:ssa 2,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liukenematomat aineet suodatettiin erilleen ja suodos konsentroidtiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt vaaleanruskea kiinteä aine liuotettiin kloroformiin (30 ml), pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO₄) ja konsentroidtiin alipaineessa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä keltaisena kiinteänä aineena (1,5 g, 71,2 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 6,60 (bs, 1H), 7,20 (t, J = 3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,72 (bs, 1H).

Esimerkki 6**2-[3-(N,N-dimetyyli glyoksamidi)indol-5-yyli]tiatsoli**

Oksalyylikloridia (0,96 ml, 10 mmol) lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli esimerkin 5 yhdistettä (0,74 g, 4 mmol) ja ftaali-imidiä (0,24 g, 1,6 mmol) kuivassa etyylietterissä (25 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Keltainen suspensio kylätettiin sitten varovaisesti kuivalla dimetyyliamiinilla. Tuote saostui reaktioseoksesta valkeana kiinteänä aineena. Tuote koottiin talteen suodattamalla, pestiin etyylietterillä (20 ml) ja kuivattiin ilmassa (0,6 g, 50 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,66 (s, 6H), 7,22 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,44 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 - 7,98 (m, 2H), 8,82 (bs, 1H).

Esimerkki 7**2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]tiatsoli**

Litiumaluminiumhydridin (0,11 g, 3 mmol) lietteeseen kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml) lisättiin typen suojaamana liuos, jossa oli esimerkin 6 yhdistettä (0,18 g, 0,6 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml). Muodostu-

5 mutta seosta kiehutettiin 3 tuntia, sitten jäähdytettiin, lisättiin vesipitoista natriumsulfaattia. Muodostunut suspensio suodatettiin celiten läpi ja suodos haihdutettiin
 10 kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (3 g) ja eluomalla kloroformi-metanolilla (10:1) saatiin otsikon yhdistettä (50 mg, 31 %) vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,32 (s, 6H), 2,66 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,54 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia 271 (M⁺, 5).

Esimerkki 8

15 Yleismenetelmä 2-[1-substituoitu-3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]tiatsoliensynteesiä varten

Osa (a) - Sekoitettuun liuokseen, jossa oli esimerkiksi 4A tai 4B yhdistettä (0,5 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (5 ml) typen suojaamana, lisättiin natriumhydridiä (24 mg, 1 mmol). Muodostunutta suspensiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa tunnin ajan, sitten jäähdytettiin jäähauteessa noin 5 °C:seen, minkä jälkeen lisättiin sopivaa alkylointireagenssia (0,51 mmol). Lisäyksen päätyttyä jäähaude poistettiin ja seosta sekoitettiin edelleen
 25 huoneenlämpötilassa 1 - 2 tuntia alkylointiaineesta riippuen. Tummanruskea liuokseen lisättiin H₂O:ta (20 ml) ja vesiliuos uutettiin etyyliasetaatilla (10 ml). Etyyliasetattiute pestiin suolaliuoksella (3 x 10 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin haluttua välituotetta.
 30

Osa (b) - Poistamalla suojaava ryhmä HCl:n metanoliliuoksella saatiin lopputuotetta.

8A. (a) 2-[1-asetyyli-3-(1-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]tiatsoli

Lähtöaineina olivat esimerkin 4A yhdiste ja asetyylikloridi. Reaktioaika oli 1 tunti. Otsikon yhdiste eristettiin ruskeana öljynä (0,15 g, 70 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1,45 (s, 9H), 2,50 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,64 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,12 (m 2H), 6,26 (bs, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,46 (bs, 1H).

10 (b) 2-[1-asetyyli-3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]tiatsoli

Reaktioaika oli 4 tuntia. Reaktioseos konsentroidtiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin veteen (5 ml), tehtiin emäksiseksi natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla (5 x 5 ml). Uutteet yhdistettiin, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihduutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (5 g) ja eluoimalla metanoli-TEA-seoksella (95:5) saatiin otsikon yhdistettä (65 mg, 38 %) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,26 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,16 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,30 (bs, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,48 (bs, 1H), 8,98 (m, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 280 ($\text{M}^+ - \text{COCH}_3$, 36).

8B. (a) 2-[1-etoksikarbonyyli-3(1-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]tiatsoli

30 Substraatteja olivat esimerkin 4A yhdiste ja etyyliklooriformiaatti. Reaktioaika oli 2 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin keltaisena öljynä (0,2 g, 92 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,82 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,50 (m, 2H), 3,62 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,46 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,26 (bs, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,28 (d, J = 3 Hz,

1H), 7,52 (s, 1H), 7,80 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H).

(b) 2-[1-etoksikarbonyyli-3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]tiatsoli

5 Reaktioaika oli 3,5 tuntia. Reaktioseos konsentroidiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin veteen (5 ml), tehtiin emäksiseksi natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, uutettiin etyyliasetaatilla (5 x 5 ml). Orgaaniset uutteen yhdistettiin, kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (3 g) ja eluoimalla seoksella metanoli-TEA (95:5) saatiin otsikon yhdistettä (52 mg, 29 %) keltaisena kiinteänä aineena.

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,42 (t, J = 6 Hz, 3H), 2,42 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,56 (m, 2H), 4,44 (q, J = 6 Hz, 2H), 6,35 (bs, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,80 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,38 (s, H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 353 (M⁺, 100).

20 8C. (a) 2-[1-fenyylisulfonyyli-3-(1-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-metyylitiatsoli

Substraatteja olivat esimerkin 4B yhdiste ja fenyyli-sulfonyylikloridi. Reaktioaika oli 2 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin keltaisena kiinteänä aineena (0,26 g, 98 %). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ = 1,46 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 6,30 (bs, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,60 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,06 (m, 4H), 8,28 (s, 1H), 9,30 (bs, 1H).

(b) 2-[1-fenyylisulfonyyli-3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-metyylitiatsoli

Reaktioaika oli 2 tuntia. Reaktioseos konsentroidiin alipaineessa ja jäljelle jäänyttä keltaista öljyä trituroitiin metanolin (2 ml) kanssa. Nahanruskeaa kiin-

teää ainetta kiteytyi erilleen ja koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin otsikon yhdistettä hydrokloridisuolana (92 mg, 40 %). Sp. 252 - 254 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ = 2,40 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 6,30 (bs, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,60 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,72 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,06 (m, 4H), 8,28 (s, 1H), 9,30 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 435 (M⁺, 10).

8D. (a) 2-[1-metyyli-3(1-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-4-yyli]-4-metyyli-tiatsoli

Lähtöaineet olivat esimerkin 4B yhdiste ja jodime-taani. Reaktioaika oli 1 tunti. Otsikon yhdiste eristet-tiin keltaisena vaahtona (0,1 g, 87 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,50 (s, 9H), 2,50 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 3,66 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 6,16 (bs, H), 6,78 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,24 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,38 (bs, 1H).

(b) 2-[1-metyyli-3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yy-li)indol-5-yyli]-4-metyylitiatsoli

Reaktioaika oli 3 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa ja raaka tuote kiteytyi trituroitaes-sa metanolin (2 ml) kanssa. Otsikon yhdisteen keltainen kiteinen tuote, hydrokloridisuola, koottiin talteen suo-dattamalla ja kuivattiin ilmassa (31 mg, 60 %), sp. 297 - 299 °C hajoten. ¹H-NMR (DMSO) δ = 2,44 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 6,18 (bs, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,06 (m, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 309 (M⁺, 90).

8E. (a) 2-[1-bentsyyli-3-(1-tert.-butoksikarbonyy-li-1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-metyyli-tiatsoli

Substraatit olivat esimerkin 4B yhdiste ja bentsyy-libromidi. Reaktioaika oli 1,5 tuntia. Otsikon yhdiste

eristettiin keltaisena kiinteänä aineena (0,24 g, 90 %).
¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,48 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,62 (t, J = 3 Hz, 2H), 4,12 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,18 (bs, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,20-7,36 (m, 6H), 7,70 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H).

(b) 2-[1-bentsyyli-3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-metyylitiatsoli

Reaktioaika oli 3,5 tuntia. Reaktioseos konsentroidiin alipaineessa. Raaka tuote puhdistettiin trituroimalla metanolin (2 ml) kanssa. Keltainen kiteinen tuoteyhdiste koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ilmassa (0,12 g, 71 %), sp. 299 - 301 °C hajoten. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ = 2,43 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,98 (bs, 2H), 6,20 (bs, 1H), 7,20-7,32 (m, 6H), 7,40 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,04 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 385 (M⁺, 45).

Esimerkki 9

5-syaani-3-(N,N-dimetyyligluoksamido)indoli

Oksalyylikloridia (9,16 ml, 105 mmol) lisättiin sekoitettuun seokseen, jossa oli 5-syaani-indolia (10 g, 70,4 mmol) ja ftaali-imidiä (4,14 g, 28,1 mmol) kuivassa etyylietterissä (150 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Keltainen suspensio kyllästettiin sitten varovaisesti vedettömällä dimetyyliamiinilla. Tuote saostui reaktioseoksesta valkeana kiinteänä aineena. Tuote koottiin talteen suodattamalla, pestiin etyylietterillä (30 ml) ja kuivattiin ilmassa (12,6 g, 75 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,06 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 7,38 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H).

Esimerkki 10

3-(N,N-dimetyyliglyoksamidi)-5-(tiokarboksamido)indoli

Sekoitettua liuosta, jossa oli esimerkin 9 yhdistettä (9 g, 37,3 mmol) etyyliasetaatissa (200 ml), sekoi-

tettiin dietyyliditiofosfaatin (6,26 ml, 37,3 mmol) kanssa. Muodostunutta seosta kyllästettiin kloorivetykaasulla 15 minuutin ajan, mikä aiheutti lievää eksotermisyyttä (reaktiolämpötila kohosi 40 °C:seen). Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ennen kyllästämistään uudelleen kloorivedyllä (noin 10 minuutin ajan, reaktioseoksen lämpötilan kohotessa uudelleen 40 °C:seen). 4 päivän sekoittamisen jälkeen huoneenlämpötilassa reaktioseoksesta saostui keltaista kiinteää ainetta. Otsikon yhdiste koottiin talteen suodattamalla, pestiin etyyliasetaatilla (30 ml) ja kuivattiin ilmassa (0,1 g, 88,5 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,04 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,42 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 275 (M⁺, 10).

Esimerkki 11

2-[3-(N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-(kloorimetyyli)tiatsoli

Suspensioon, jossa oli esimerkin 10 otsikon yhdistettä (8 g, 2,9 mmol) isopropyylialkoholissa (150 ml), lisättiin 1,3-diklooriasetonia (3,7 g, 29 mmol). Muodostunutta seosta kuumennettiin paluujäähdytystä käyttäen 5 tuntia. Sitten reaktioseos jäähdytettiin ja konsentroitiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin veteen (100 ml) ja vesiseos uutettiin etyyliasetaatilla (100 ml). Orgaaninen uute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Raaka tuote (ruskeata öljyä) puhdistettiin trituroimalla kloroformin (40 ml) kanssa. Otsikon yhdiste, keltainen kiinteä aine, koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ilmassa (7,5 g, 74 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,02 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 7,24 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,72 (M⁺, 15).

Esimerkki 12**2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(kloorimetyyli)tiatsoli-boraanikompleksi**

Suspensioon, jossa oli esimerkin 11 yhdistettä
 5 (3 g, 8,63 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (75 ml) typpi-atmosfäärin suojaamana, lisättiin tiputtamalla 1 mol boraania tetrahydrofuraanissa (34,5 ml, 34,5 mmol, 4 ekv.). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Keltaiseen liuokseen lisättiin varovaisesti natriumbikarbonaatin vesiliuosta (10 ml) ja konsentroitiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy jaettiin kloroformiin (75 ml) ja veteen (75 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen uute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla
 10 käyttämällä silikageeliä (60 g) ja eluoimalla seoksella kloroformi-metanoli (20:1) saatiin otsikon yhdistettä (1,72 g, 60 %) keltaisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,66 (s, 6H), 3,02 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 7,00 (bs, 1H), 7,34 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,74 (d, J =
 15 4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,82 (bs, 1H).

Esimerkki 13**2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(fenyyliaminometyyli)tiatsoli**

Suspensioon, jossa oli esimerkin 12 yhdistettä
 25 (0,2 g, 0,6 mmol) isopropyylialkoholissa (20 ml), lisättiin natriumkarbonaattia (0,1 g, 1 mmol), minkä jälkeen lisättiin aniliinia (0,065 ml, 0,7 mmol). Muodostunutta seosta kuumennettiin 60 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäljelle jäänyt kiinteä
 30 aine jaettiin kloroformiin (30 ml) ja suolaliuokseen (30 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen uute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (5 g) ja eluoimalla seoksella kloroformi-metanoli
 35 (5:1) saatiin otsikon yhdistettä (0,1 g, 46 %) keltaisena

kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,34 (s, 6H), 2,64 (t, J = 3 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 3 Hz, 2H), 4,38 (bs, 1H), 4,50 (s, 2H), 6,65 (m, 3H), 7,02 (bs, 2H), 7,18 (t, J = 3 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,16 (bs, 1H), 8,30 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 376 (M^+ , 52). Korkea erotuskykyinen massaspektroskopia: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}$: 376,1689; saatu: 376,1677.

Esimerkki 14

Yleismenetelmä 2-[3-(N,N -dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-substituoitujen tiatsolien synteesiä varten

Suspensioon, jossa oli esimerkin 12 yhdistettä (0,2 g, 0,6 mmol) isopropyylialkoholissa, lisättiin natriumkarbonaattia (0,1 g, 1 mmol), minkä jälkeen lisättiin sopivaa aryylireagenssia (0,7 mmol). Muodostunutta seosta kuumennettiin 60°C :ssa 3 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy jaettiin kloroformiin (30 ml) ja suolaliuokseen (30 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen uute kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (5 g) ja eluomalla seoksella kloroformi-metanoli (5:1) saatiin loppuyhdistettä.

14A. 2-[3-(N,N -dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(2-metoksifenyyliaminometyyli)tiatsoli

Sopiva aromaattinen reagenssi oli o-anisidiini (86 mg, 0,7 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 50 mg (saanto 20 %) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,46 (s, 6H), 2,89 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,62 - 6,68 (m, 2H), 6,72 - 6,83 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,31 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,48 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 406 (M^+ , 10).

14B. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(3-metoksifenyyliaminometyyli)tiatsoli

Sopiva aromaattinen reagenssi oli m-anisidiini (86 mg, 0,7 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 50 mg (saanto 20 %) otsikon yhdistettä värittömänä hartsina. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2,34 (s, 6H), 2,66 (t, J = 4 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 2H), 7,28 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,62 - 7,68 (m, 2H), 7,72 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,24 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 406 (M⁺, 10).

14C. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(4-metoksifenyyliaminometyyli)tiatsoli

Sopiva aromaattinen reagenssi oli p-anisidiini (86 mg, 0,7 mmol). Puhdistamalla raaka otsikon yhdiste flash-kromatografoimalla saatiin 60 mg keltaista kiinteää ainetta (saanto 25 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,40 (s, 6H), 2,72 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 6,66 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,02 (bs, 2H), 7,30 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 406 (M⁺, 10).

14D. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(2-metyylifenyyliaminometyyli)tiatsoli

Sopiva aromaattinen reagenssi oli o-toluidiini (75 mg, 0,7 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 40 mg (saanto 17 %) valkeaa hygrooppista kiinteää ainetta. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,44 (s, 6H), 2,78 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,60 - 6,66 (m, 2H), 7,00 - 7,08 (m, 4H), 7,30 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,28 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 390 (M⁺, 10).

14E. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(2-kloorifenyyliaminometyyli)tiatsoli

Sopiva aromaattinen reagenssi oli o-kloorianiliini (89 mg, 0,7 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 30 mg (saanto 12 %) otsikon yhdistettä värittömänä hartsina. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,40 (s, 6H), 2,74 (t, J = 4 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,50 - 6,68 (m, 2H), 6,98 - 7,08 (m, 3H), 7,20 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,68 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 410,2 (M⁺, 10).

14F. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(N-metyyllifenyyliaminometyyli)tiatsoli

Sopiva aromattinen reagenssi oli N-metyyllianiliini (75 mg, 0,7 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 50 mg (saanto 21 %) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,70 (s, 6H), 3,08 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,64 - 6,82 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 7,18 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 9,14 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 390 (M⁺, 40).

14G. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(bentsyyliaminometyyli)tiatsoli

Sopiva aromaattinen reagenssi oli bentsyyliamiini (75 mg, 0,7 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 0,1 g (saanto 47 %) otsikon yhdistettä värittömänä hartsina. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,34 (s, 6H), 2,66 (t, J = 4 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 7,00 (bs, 2H), 7,20 - 7,36 (m, 6H), 7,71 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,16 (bs, 1H), 8,50 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 390 (M⁺, 10)

Esimerkki 15

Yleismenetelmä 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-4-yyli]-4-fenoksi(tiofenoksi)metyylitiatsolien synteesiä varten.

5 Liuokseen, jossa oli sopivaa aromaattista alkoholia (1 mmol) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin natriumhydridiä (57 mg, 1,2 mmol). Muodostunutta seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa typpi-atmosfäärin suojaamana 30 minuuttia. Suspensioon, jossa oli esimerkin 12 yhdistettä (0,33 g, 1 mmol) isopropyylialkoholissa (10 ml), lisättiin sopivan alkoholin natriumsuolaa THF:ssä. Muodostunutta seosta lämmitettiin noin 50 °C:ssä 2 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy jaettiin kloroformiin (40 ml) ja suolaliuokseen (40 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen uute kuivattiin 15 (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä sili-kageeliä (10 g) ja eluoimalla seoksella kloroformi-metanoli (5:1) saatiin loppuyhdistettä.

20 **15A. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(fenoksimetyyli)tiatsoli**

Sopiva aromaattinen alkoholi oli fenoli (94 mg, 1 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 50 mg (saanto 13 %) otsikon yhdistettä valkeana 25 kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,36 (s, 6H), 2,64 (t, J = 4 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 4 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,90 - 7,01 (m, 4H), 7,20-7,32 (m, 4H), 7,74 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,24 (bs, 1H), Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 377 (M⁺, 20).

30 **15B. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(tiofenoksimetyyli)tiatsoli**

Sopiva aromaattinen alkoholi oli tiofenoli (0,11 g, 1 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 0,11 g (saanto 28 %) otsikon yhdistettä värit- 35 tömänä hartsina. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,36 (s, 6H), 2,69 (t,

5 $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 2,98 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 5H), 7,70 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,46 (bs, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 393 (M^+ , 55).

Esimerkki 16

4-(1-asetyyli-indolin-5-yyli)-2-metyyllitiatsoli

10 Seosta, jossa oli valmistuksen 5 yhdistettä (0,48 g, 2 mmol) ja tioasetamidia (0,23 g, 3 mmol) etanolissa (10 ml), lämmitettiin kiehumislämpötilassa paluujäähdytystä käyttäen. Reaktioseos konsentroitiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt vaaleanruskea kiinteä aine liuotettiin kloroformiin (20 ml), pestiin vedellä, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin 15 otsikon yhdistettä nahanruskeana kiinteänä aineena (0,41 g, saanto 80 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 2,21$ (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 4,04 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 4 \text{ Hz}$), 7,70 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 4 \text{ Hz}$, 1H). Matala erotuskykyinen massaspektroskopia: 258 (M^+ , 50).

Esimerkki 17

4-(indolin-5-yyli)-2-metyyllitiatsoli

25 Esimerkin 16 yhdistettä (0,41 g, 1,6 mmol) lämmitettiin noin 50°C :ssa 6 N HCl:ssä (10 ml) tunnin ajan. Muodostuneen seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, tehtiin sitten emäksiseksi kiinteällä natriumkarbonaatilla pH-arvoon 10. Vesiseos uutettiin CHCl_3 :lla (3 x 10 ml). Yhdistetyt kloroformiuutteet pestiin H_2O :lla (20 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa, jolloin saatiin 30 0,33 g (saanto 95 %) otsikon yhdistettä valkeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 2,72$ (s, 3H), 3,00 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 2H), 3,52 (t, $J = 4 \text{ Hz}$, 2H), 6,58 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 7,60 (bs, 1H).

Esimerkki 18**4-(indol-5-yyli)-2-metyylitiatsoli**

Sekoitettuun seokseen, jossa oli esimerkin 17 yhdistettä (0,33 g, 1,5 mmol) ksyleeneissä (10 ml), lisättiin kloraniliinia (9,5 g, 2 mmol). Muodostunutta seosta lämmitettiin kiehuaen paluujäähdytystä käyttäen tunnin ajan. Ruskean seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja yhdistettiin sitten 10 ml:n kanssa 2 N NaOH:a. Tämä seos suodatettiin celiten läpi. Ksyleenikerros erotettiin, pestiin 2 N NaOH:lla (10 ml), H₂O:lla (10 ml), 0,5 N HCl:llä (10 ml) ja H₂O:lla (10 ml). Ksyleeniuute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (15 g) ja eluoimalla seoksella etyyliasetaattiheksaani (1:1) saatiin otsikon yhdistettä (0,2 g, 61 %) ruskeana kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,44 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,12 (bs, 2H), 7,24 (bs, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H).

Esimerkki 19

**4-[3-(1-tert.-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydro-
pyrid-4-yyli)indol-4-yyli]-2-metyylitiatsoli**

Natriummetylaatin metanoliliuosta valmistettiin lisäämällä natriumia (26 mg, 1,1 mmol) metanoliin (10 ml) typen suojaamana huoneenlämpötilassa. Tämä liuos sekoitettiin liuoksen kanssa, jossa oli esimerkin 18 yhdistettä (0,12 g, 0,58 mmol) metanolissa (10 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin liuos, jossa oli N-t-butoksikarbonyyli-4-piperidonia (0,22 g, 1,12 mmol, 2 ekv.) metanolissa (5 ml). Muodostunutta seosta kuumennettiin kiehuaen paluujäähdytystä käyttäen 8 tuntia, jäähdytettiin ja sitten konsentroitiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy liuotettiin kloroformiin (20 ml), pestiin H₂O:lla (20 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä

(6 g) ja eluoimalla seoksella etyyliasetaat-
 ti-heksaani (1:1) saatiin otsikon yhdistettä (0,16 g, 72 %) vaalean
 kellanruskeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,50
 (s, 9H), 2,54 (bs, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,66 (t, J = 4 Hz,
 5 2H), 4,12 (bs, 2H), 6,20 (bs, 1H), 7,19 (d, J = 2 Hz, 1H),
 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J_1 = 2 Hz,
 J_2 = 6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,46 (bs, 1H).

Esimerkki 20

4-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-
 10 2-metyylitiatsoli

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli esimerkin 19 yh-
 distettä (0,14 g, 0,35 mmol) metanolissa (5 ml), lisättiin
 5 ml kloorivetykaasulla kyllästettyä metanolia. Muodostu-
 nutta seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia.
 15 Seos konsentroitiin alipaineessa. Raakaa tuotetta tritu-
 roitiin metanolin (3 ml) kanssa. Vaalean keltainen kiinteä
 aine koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ilmassa,
 jolloin saatiin otsikon yhdistettä hydrokloridisuolana
 (70 mg, 60 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,74 (bs, 5H), 3,32 (bs,
 20 2H), 3,80 (bs, 2H), 6,21 (bs, 1H), 7,42 (d, J = 6 Hz, 1H),
 7,64 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 6 Hz,
 1H), 7,80 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,10 (bs, 1H). Matala
 erotuskykyinen massaspektroskopia: 295 (M^+ , 100).

Esimerkki 21

25 Yleismenetelmiä4-substituoitu-2-[3-(N,N-dimetyyli-
 aminoetyyli)indol-5-yyli]tiatsolien synteesiä var-
 ten

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli esimerkin 10 yh-
 distettä (0,28 g, 1 mmol) etanolissa (15 ml), lisättiin
 30 sopivaa aromaattista α -klooriketonia (1 mmol). Muodostu-
 nutta seosta kuumennettiin kiehumislämpötilassa paluujääh-
 dytystä käyttäen 2 - 4 tuntia. Jäähdytettäessä huoneenläm-
 pötilaan tuote saostui erilleen reaktioseoksesta, kiinteä
 aine koottiin talteen suodattamalla, pestiin pienellä mää-

rällä etanolia (3 ml) ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin sopivaa välituotetta.

21A. 2-[3-(N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-fenyyliitiatsoli

5 Sopiva aromaattinen α -klooriketoni oli 2-klooriasetofenoni (0,16 g, 1 mmol). Kiehutusaika oli 2 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin nahanruskeana kiinteänä aineena (0,31 g, 58 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3,02 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 6,94 (bs, 1H), 7,23 - 7,44 (m, 5H), 7,81 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,68 (bs, 1H).

10

21B. 2-[3-(N,N-dimetyyligluoksamidi)indol-5-yyli]-4-bentsyyliitiatsoli

15 Sopiva aromaattinen α -klooriketoni oli 1-kloori-3-fenyyli-2-propanoni (0,17 g, 1 mmol). Kiehutusaika oli 2 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin valkeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3,00 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 5H), 7,26 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,96 (bs, 1H), 8,03 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H).

20

21C. 2-[3-(N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-fenetyyliitiatsoli

25 Sopiva aromaattinen α -klooriketoni oli 1-kloori-4-fenyyli-2-butanoni (0,18 g, 1 mmol). Kiehutusaika oli 4 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena (0,30 g, 75 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 3,00 (s, 9H), 3,06 (s, 3H), 3,20 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 6H), 7,66 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,72 (bs, 1H).

30

Esimerkki 22

Yleismenetelmä 2-[3-(N,N-dimetyyliyglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-substituoidun tiatsolin pelkistämiseksi

5 Liuokseen, jossa oli haluttua esimerkin 21 yhdistettä kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml) typpi-atmosfäärin suojaamana, lisättiin tiputtaen 1 mol boraania tetrahydrofuraanissa (4 ekv.). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia.

10 Keltaiseen liuokseen lisättiin varovaisesti natriumbikarbonaatin vesiliuosta (5 ml) ja konsentroitiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy jaettiin kloroformiin (20 ml) ja veteen (20 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen uute kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla
15 saatiin haluttua yhdistettä boraanikompleksina.

22A. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-fenyylitiatsoli-boraanikompleksi

Sopiva välituote oli esimerkin 21A yhdiste (0,2 g, 0,53 mmol) ja käytettiin 2,1 ml 1 M boraania tetrahydrofuraanissa (2,1 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (5 g) ja elu-
20 oimalla seoksella kloroformi-metanoli (20:1) saatiin otikon yhdistettä (0,1 g, 54 %) keltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,68 (s, 6H), 3,04 - 3,10 (m, 2H), 3,20 - 3,28 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 4H), 7,86 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,12 (bs, 1H).
25

22B. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-bentsyylitiatsoli-boraanikompleksi

30 Sopiva välituote oli esimerkin 21B yhdiste (0,21 g, 0,54 mmol) ja käytettiin 2,2 ml 1 M boraania tetrahydrofuraanissa (2,2 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (5 g) ja elu-
35 oimalla seoksella kloroformi-metanoli (20:1) saatiin ot-

sikon yhdistettä (0,18 g, 95 %) keltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,68 (s, 6H), 3,02 - 3,08 (m, 2H), 3,20 - 3,26 (m 2H), 4,21 (bs, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 6H), 7,36 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,14 (bs, 1H).

22C. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-fenetyyllitiatsoli-boraanikompleksi

Sopiva välituote oli esimerkin 21C yhdiste (0,27 g, 0,67 mmol) ja käytettiin 2,7 ml 1 M boraania tetrahydrofuraanissa (2,7 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (6 g) ja eluimalla seoksella kloroformi-metanoli (20:1) saatiin otsikon yhdistettä (0,15 g, 58 %) keltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = (2,62 (s, 6H), 3,00 - 3,06 (m, 2H), 3,18 - 3,21 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,10 - 7,22 (m, 5H), 7,28 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,48 (bs, 1H).

Esimerkki 23

Yleismenetelmä boraanikompleksin poistamiseksi

Liukokseen, jossa oli yhtä esimerkin 22 yhdisteistä metanolissa (5 ml), lisättiin kiinteää natriumkarbonaattia (3 ekv.) ja keesiumfluoridia (0,4 ekv.). Muodostunutta seosta kuumennettiin kiehumislämpötilassa paluujäähdytystä käyttäen 24 tuntia. Valkea suspensio konsentroitiin alipaineessa. Jäljelle jääneet kiinteät aineet jaettiin etyyliasetaattiin (5 ml) ja veteen (5 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen uute kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (4 g) ja eluimalla seoksella kloroformi-metanoli (5:1) saatiin lopputuotetta.

23A. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-fenetyyllitiatsoli

Sopiva välituote oli esimerkin 22A yhdiste (0,1 g, 0,28 mmol); käytettiin 89 mg (0,84 mmol) natriumkarbonaattia ja 18 mg (0,11 mmol) keesiumfluoridia. Puhdistamalla

raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin otsikon yhdistettä (80 mg, 82 %) keltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,36 (s, 6H), 2,68 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,22 - 7,42 (m, 5H), 7,81 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 4 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,68 (bs, 1H). Matalan erotuskyvyn massaspektroskopia: 347 (M^+ , 50).

23B. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-bentsyyliitiatsoli

Sopiva välituote oli esimerkin 22B yhdiste (0,15 g, 0,4 mmol); käytettiin 127 mg (1,2 mmol) natriumkarbonaattia ja 24 mg (0,16 mmol) keesiumfluoridia. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin otsikon yhdistettä (78 mg, 54 %) värittömänä paksuna öljynä. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,34 (s, 6H), 2,58 (t, J = 4 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,14-7,17 (m, 3H), 7,20 - 7,28 (m, 3H), 7,64 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,70 (bs, 1H). Korkean erotuskyvyn massaspektroskopia: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}_1$: 361,1612; saatu 361,1624. Matalan erotuskyvyn massaspektroskopia: (M^+ , 100).

23C. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-4-yyli]-4-fenetyyliitiatsoli

Sopiva välituote oli esimerkin 22C yhdiste (0,15 g, 0,39 mmol); käytettiin 0,12 g (1,17 mmol) natriumkarbonaattia ja 24 mg (0,16 mmol) keesiumfluoridia. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin otsikon yhdistettä (50 mg, 34 %) keltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,38 (s, 6H), 2,68 (t, J = 4 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,12 (bs, 4H), 6,64 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,14 - 7,30 (m, 6H), 7,74 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,40 (bs, 1H). Matalan erotuskyvyn massaspektroskopia: 375 (M^+ , 100). Korkean erotuskyvyn massaspektroskopia: laskettu yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}_1$: 375,1753; saatu 375,1765.

Esimerkki 24**2-(1-fenyylisulfonyyli-indol-5-yyli-metyyli)-4-metyylitiatsoli**

Menetelmä kuten esimerkissä 3. Reagensseja olivat valmistuksen 10 yhdiste (0,25 g, 0,75 mmol), klooriasetoni (0,08 ml, 1 mmol) ja etanoli (5 ml). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla (0,35 g) käyttämällä sili- kageeliä (10 g) ja eluoimalla seoksella heksaani-etyyli- asetaatti (50:50) saatiin 0,15 g (54 %) otsikon yhdistettä 10 vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,40 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,58 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,22 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 4H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,82 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6 Hz, 1H).

Esimerkki 25**2-[3-(1-tert.-butoksykarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydro- pyrid-4-yyli)indol-5-yyli-metyyli]-4-metyylitiatsoli**

Menetelmä on identtinen esimerkin 4 kanssa. Rea- gensseja olivat esimerkin 24 yhdiste (0,13 g, 0,35 mmol), N-tert.-butoksykarbonyyli-4-piperidoni (0,13 g, 0,65 mmol), natrium (48 mg, 1 mmol) ja metanoli (10 ml). Puh- distamalla raaka tuote (0,11 g) flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (3 g) ja eluoimalla kloroformilla saatiin 70 mg (51 %) otsikon yhdistettä vaaleanruskeana 25 kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,02 (s, 9H), 2,39 (s, 3H), 2,42 - 2,48 (m, 2H), 3,62 (t, J = 2 Hz, 2H), 4,04 - 4,09 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,08 (bs, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,08 - 7,11 (m, 2H), 7,23 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,88 (bs, 1H).

Esimerkki 26**2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli- metyyli]-4-metyylitiatsoli**

Menetelmä kuten on selostettu esimerkissä 8. Rea- gensseja olivat esimerkin 25 yhdiste (70 mg, 0,18 mmol), metanoli (2 ml) ja HCl:n metanoliliuos (2 ml). Puhdist- 35

malla flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (3 g) ja eluoimalla seoksella trietyyliamiini-metanoli (5:95) saatiin lopputuotetta (50 mg, 90 %) keltaisena kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,40 (s, 3H), 2,43 - 2,50 (m, 2H), 3,13 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,22 (bs, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,12 - 7,16 (m, 2H), 7,30 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,52 (bs, 1H). Matalan erotuskyvyn massaspektroskopia: 309 (M^+ , 100).

Esimerkki 27

10 2-[3-(1-metyyliperidin-4-yyli)indol-5-yyli]-4-(kloorimetyyli)tiatsoli

Menetelmä on identtinen esimerkin 11 kanssa. Käytettyjä reagensseja ovat valmistuksen 13 yhdiste (0,4 g, 1,4 mmol), 1,3-diklooriasetoni (0,18 g, 1,4 mmol) ja isopropanoli (15 ml). Kiehutusaika oli 2 tuntia. Raaka tuote (ruskeata vaahtoa) puhdistettiin trituroimalla kloroformin (5 ml) kanssa. Otsikon yhdiste koottiin talteen suodattamalla ja kuivattiin ilmassa (0,42 g, 87 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1,60 - 1,70 (m, 2H), 1,74 - 1,82 (m, 2H), 2,10 (dd, J_1 = 2 Hz, J_2 = 6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,74 - 2,86 (m, 1H), 2,98 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,28 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,66 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (bs, 1H).

Esimerkki 28

25 2-[3-(1-metyylipiperidin-4-yyli)indol-5-yyli]-4-(fenyyliaminometyyli)tiatsoli

Menetelmä on identtinen esimerkin 14 kanssa. Käytettyjä reagensseja ovat esimerkin 27 yhdiste (0,19 g, 0,44 mmol), aniliini (0,05 ml, 0,55 mmol), natriumkarbonaatti (0,11 g, 1 mmol) ja isopropanoli (5 ml). Kiehutusaika oli 1 tunti. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (4 g) ja eluoimalla seoksella kloroformi-metanoli (5:1) saatiin otsikon yhdistettä (40 mg, 25 %) ruskeana kiinteänä aineena. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,04 - 2,24 (m, 4H), 2,60 - 2,74 (m, 2H), 2,66

(s, 3H), 2,94 - 3,04 (m, 1H), 3,36 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,42 - 6,50 (m, 3H), 6,98 (bs, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,88 (bs, 1H). Matalan erotuskyvyn massaspektroskopia: 402 (M⁺, 40).

Esimerkki 29

4-(1-asetyyli-indolin-5-yyli)-2-bentsyyliatiatsoli

Käytettiin esimerkissä 16 selostettua menetelmää. Valmistuksen 5 yhdisteen (3,14 g, 13,24 nmol) annettiin reagoitaa bentsyyliatiokarboksamidin (2 g, 13,24 mmol) kanssa kiehuvaan etanolissa (75 ml) 6 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena (3,1 g, 70 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,13 (s, 6H), 3,19 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,22 - 7,35 (m, 6H), 7,65 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,20 (d, J = 6 Hz, 1H).

Esimerkki 30

4-(indol-5-yyli)-2-bentsyyliatiatsoli

Käytettiin esimerkissä 17 selostettua menetelmää. Otsikon yhdiste eristettiin ruskeana kiinteänä aineena (2,2 g, 84 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,22 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,34 (s, 5H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 7,64 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6 Hz, 1H).

Esimerkki 31

4-(indol-5-yyli)-2-bentsyyliatiatsoli

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli esimerkin 30 yhdistettä (2 g, 6,84 mmol) bentseenissä (20 ml) lisättiin 2,3-dikloori-5,6-disyaani-1,4-bentsokinonia (2 g, 8,8 mmol). Muodostunutta seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2,5 tuntia. Ruskea suspensio haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografomalla käyttämällä silikageeliä (60 g) ja eluoimalla etyyliasetaatilla saatiin otsikon yhdistettä (1,2 g, 60,5 %) keltaisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ =

4,40 (s, 2H), 6,58 (bs, 1H), 7,17 (t, J = 4 Hz, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 7H), 7,72 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,37 (bs, 1H).

Esimerkki 32

5 4-[3-(N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-2-bentsyyliitiatsoli

Käytettiin esimerkissä 9 selostettua menetelmää. Esimerkin 31 yhdisteen (0,29 g, 1 mmol) annettiin reagoida oksalyylikloridin (0,15 ml, 1,7 mmol) ja ftaali-imidin (59 mg, 0,4 mmol) kanssa kuivassa dietyylieetterissä (15 ml). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (9 g) ja eluoimalla seoksella kloroformi-metanoli (20:1) saatiin otsikon yhdistettä (0,25 g, 64 %) nahanruskeana kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,97 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 7,25-7,35 (m, 8H), 7,71 (bs, 1H), 7,78 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H).

Esimerkki 33

20 4-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-2-bentsyyliitiatsoli

Käytettiin esimerkissä 12 selostettua menetelmää. Raaka tuote eristettiin boraanikompleksina (0,15 g, saanto 71 %). Muuntamalla boraanikompleksi esimerkissä 23 selostetulla menetelmällä saatiin otsikon yhdistettä (60 mg, 52 %) keltaisena öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,35 (s, 6H), 2,69 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,24 - 7,36 (m, 7H), 7,68 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (bs, 1H). Korkean erotuskyvyn massaspektroskopia, laskettu yhdisteelle C₂₂H₂₃N₃S₁: 361,5098; saatu: 361,1603.

Esimerkki 34

2-[3(N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-aryyliitiatsoleja

Identtinen esimerkissä 21 selostettu menetelmä.

34A. 2-[3-(N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-(2-fluoribentsyyli)tiatsoli

Esimerkin 10 yhdistettä (0,43 g, 1,6 mmol) kiehutettiin 1-kloori-3-(2-fluorifenyyli)-2-propanonin (0,3 g, 1,6 mmol) kanssa 5 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin vaalean kellanruskeana kiinteänä aineena (0,4 g, 66 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,02 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,96 - 7,06 (m, 2H), 7,12 - 7,28 (m 3H), 7,34 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,88 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 2 Hz; 1H), 8,72 (bs, 1H).

34B. 2-[3-(N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-(2-nitrobentsyyli)tiatsoli

Esimerkin 10 yhdistettä (0,77 g, 2,8 mmol) ja 1-kloori-3-(2-nitrofenyyli)-2-propanonia (0,6 g, 2,8 mmol) kiehutettiin isopropanolissa 5 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin nahanruskeana kiinteänä aineena (0,69 g, 61 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,03 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,80 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,84 (bs, 1H).

34C. 2-[3-(N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-(4-metoksibentsyyli)tiatsoli

Esimerkin 10 yhdistettä (0,28 g, 1 mmol) ja 1-kloori-3-(4-metoksibentsyyli)-2-propanonia (0,2 g, 1 mmol) kiehutettiin etanolissa 8 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin keltaisena kiinteänä aineena (0,25 g, 64 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,01 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 6,78 - 6,90 (m, 3H), 7,14-7,30 (m, 4H), 7,76 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,75 (bs, 1H).

34D. 2-[3-(N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-(3-pyridyyli)tiatsoli

Esimerkin 10 yhdistettä (1,02 g, 3,73 mmol) ja 1-bromi-2(3-pyridyyli)-2-etanonia (1,1 g, 3,73 mmol) kiehutettiin etanolissa 3 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin keltaisena kiinteänä aineena (0,9 g, 64 %). ¹H-NMR (CDCl₃) (DMSO) 235 = 2,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 7,50 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ =

1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,36 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,21 (bs, 1H).

Esimerkki 35

5 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-aryylitiatsoleja

Käytettiin esimerkeissä 22 ja 23 selostettua menetelmää.

10 35A. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(2-fluoribentsyyli)tiatsoli

Esimerkin 34A yhdiste (0,38 g, 1 mmol) pelkistettiin 1 M boraanin THF-liuoksella (4 ml, 4 mmol) käyttämällä esimerkissä 23 selostettua menetelmää. Raaka tuote eristettiin boraanikompleksina (0,35 g, 96 %). Muuntamalla boraanikompleksi esimerkissä 23 selostetulla menetelmällä saatiin otsikon yhdistettä (0,2 g, 69 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,52 (s, 6H), 2,89 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,05 - 7,11 (m, 3H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J₁ = 7 Hz, J₂ = 3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,39 (bs, 1H). Korkean erotuskyvyn massaspektroskopia, laskettu yhdisteelle C₂₂H₂₂N₃F₁S₁: 379,5009; saatu: 3/9,1498.

35B. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(2-nitrobentsyyli)tiatsoli

25 Esimerkin 34B yhdiste (0,67 g, 1,65 mmol) pelkistettiin 1 M boraanin THF-liuoksella (7 ml, 7 mmol) käyttämällä esimerkissä 22 selostettua menetelmää. Raaka tuote eristettiin boraanikompleksina (0,64 g, 99 %). Muuntamalla boraanikompleksi esimerkissä 23 selostetulla menetelmällä saatiin otsikon yhdistettä (0,2 g, 52 %) vaalean-keltaisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,35 (s, 6H), 2,66 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,04 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 7,46 - 7,51 (m, 2H), 7,73 (dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,05 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H). Kor-

kean erotuskyvyn massaspektroskopia, laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{22}N_4O_2S_1$: 406, 5084; saatu: 406,1384.

35C. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(4-metoksibentsyyli)tiatsoli

5 Esimerkin 34C yhdiste (0,21 g, 0,54 mmol) pelkistettiin 1 M boraanin THF-liuoksella (3 ml, 3 mmol) käyttämällä esimerkissä 22 selostettua menetelmää. Raaka tuote eristettiin boraanikompleksina (0,18 g, 88 %). Muuntamalla boraanikompleksi esimerkissä 23 selostetulla menetelmällä
10 saatiin otsikon yhdistettä (50 mg, 44 %) värittömänä öljynä. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 2,33 (s, 6H), 2,65 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,85 (dd, J_1 = 6 Hz, J_2 = 2 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 3H), 7,74 (dd, J_1 = 6 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (bs, 1H). Korkean erotuskyvyn massaspektrometri, laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{25}N_3O_1S_1$: 391,1537; saatu 391,1717.

35D. 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(3-pyridyyli)tiatsoli

20 Esimerkin 34D yhdiste (0,8 g, 2,13 mmol) pelkistettiin 1 M boraanin THF-liuoksella (6 ml, 6 mmol) käyttämällä esimerkissä 22 selostettua menetelmää. Raaka tuote eristettiin boraanikompleksina (0,45 g, 58 %). Muuntamalla boraanikompleksi esimerkissä 23 selostetulla menetelmällä
25 saatiin otsikon yhdistettä (0,19 g, 66 %) värittömänä öljynä. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 2,37 (s, 6H), 2,71 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,60
30 (bs, 1H), 9,22 (s, 1H). Korkean erotuskyvyn massaspektrometri, laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{20}N_4S_1$: 348,4717; saatu 348,1398.

Esimerkki 36

Yleismenetelmä 2-[3-N,N-dimetyyliyloksamidi)indol-5-yyli]-4-[alkyyli(aryyli)amino]tiatsolien synteesiä varten

5 Valmistuksen 15 yhdiste muutettiin happokloridikseen käyttämällä standardimenetelmää (tionyylikloridia, 50 °C, 1 tunti). Happokloridin (0,3 g, 0,83 mmol) suspensioon metyleenikloridissa (20 ml) lisättiin sopivaa amino-

10 reagenssia. Muodostunutta seosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2 tuntia. Vaalean kellanruskeaan suspensioon lisättiin NaHCO₃:n vesiliuosta (20 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin H₂O:lla (20 ml), kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka

15 tuote flash-kromatografoimalla käyttämällä silikageeliä (15 g) ja eluoimalla seoksella kloroformi-metanoli (10:1) saatiin otsikon yhdistettä.

36A. 2-[3-N,N-dimetyyliyloksamidi)indol-5-yyli]-4-(piperidiinikarboksamidi)tiatsoli

Sopiva reagenssi oli piperidiini (0,2 ml, 2 mmol).

20 Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 0,29 g (85 %) otsikon yhdistettä keltaisena öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,52-1,70 (m, 6H), 3,10 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,72-3,84 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H).

25 **36B. 2-[3-N,N-dimetyyliyloksamidi)indol-5-yyli]-4-(sykloheksyylikarboksamidi)tiatsoli**

Sopiva aminoreagenssi oli sykloheksyyliamiini (0,23 ml, 2 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin otsikon yhdistettä (0,28 g, 80 %) keltaisena öljynä. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,28-1,42 (m, 4H), 1,62 - 1,82 (m, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,1, 3H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,92 - 7,98 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

30

36C. 2-[3-N,N-dimetyyliglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-(4-tert.-butyyllifenyylikarboksamidi)tiatsoli

Sopiva aminoreagenssi oli 4-tert.-butyylianiliini (0,15 g, 1,0 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin otsikon yhdistettä 0,19 g (49 %) nahanruskeana kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1,31 (s, 9H), 3,09 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 7,36 - 7,39 (m, 2H), 7,44 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,64 - 7,67 (m, 2H), 7,91 - 7,96 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,87 (bs, 1H), 9,29 (bs, 1H), 9,98 (bs, 1H).

36D. 2-[3-N,N-dimetyyligluoksamidi)indol-5-yyli]-4-(2-trifluorimetyylifenyylikarboksamidi)tiatsoli

Sopiva aminoreagenssi oli 2-aminobentsotrifluoridi (0,26 ml, 2,07 mmol). Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla saatiin 0,35 g (90 %) otsikon yhdistettä beigenvärisenä kiinteänä aineena. ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,06 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 7,16 - 7,25 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J₁ = 8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,74 (bs, 1H).

Esimerkki 37

Yleismenetelmä 2-[3-N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-[alkyyli](aryyli)amino]tiatsolien synteesiä varten.

Liuokseen, jossa oli sopivaa esimerkin 36 yhdistettä kuivassa tetrahydrofuraanissa typpi-atmosfäärin suojajana lisättiin tiputtamalla 1 M boraania (6 ekv.) tetrahydrofuraanissa. Muodostunutta seosta lämmitettiin 8 tuntia noin 50 °C:ssa. Reaktioseos jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan. Keltaiseen liuokseen lisättiin varovaisesti natriumbikarbonaatin vesiliuosta (5 ml) ja konsentroitiin alipaineessa. Jäljelle jäänyt öljy jaettiin kloroformiin (25 ml) ja veteen (25 ml) liukeneviin osiin. Orgaaninen uute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin alipaineessa. Puhdistamalla raaka tuote flash-kromatografoimalla

saatiin haluttua yhdistettä boraanikompleksina. Muuntamalla boraanikompleksi esimerkissä 23 selostetulla menetelmällä saatiin otsikon yhdistettä.

5 **37A. 2-[3-N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(N-piperidiinometyyli)tiatsoli**

Otsikon yhdiste eristettiin värittömänä hartsina (45 mg, 53 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1,34 - 1,46 (m, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 4H), 2,33 (s, 6H, 2,44 - 2,58 (m, 4H), 2,62 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J_1 = 6 Hz, J_2 = 3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,98 (bs, 1H). Matalan erotuskyvyn massaspektroskopia: 368,2 (M^+ , 20).

37B. 2-[3-N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(sykloheksyyliaminometyyli)tiatsoli

15 Otsikon yhdiste eristettiin keltaisena hartsina (60 mg, 65 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,10 - 1,28 (m 4H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 2,64 - 2,85 (m, 2H), 2,91-3,03 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,68 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,22 - 3,1 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,02 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (bs, 1H). Matalan erotuskyvyn massaspektroskopia, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{S}_1$: 383,5811; saatu: 383,2254.

37C. 2-[3-N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(tert.-butyylifenyliaminometyyli)tiatsoli

25 Otsikon yhdiste eristettiin keltaisena hartsina 0,11 g, 51 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1,29 (s, 9H), 2,37 (s, 6H), 2,67 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6 Hz), 4,51 (s, 2H), 6,60 - 6,68 (m, 3H), 7,00 - 7,08 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,16 (bs, 1H), 8,39 (bs, 1H). Korkean erotuskyvyn massaspektroskopia, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{S}_1$: 433,6410; saatu: 433,2409.

37D. 2-[3-N;N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(2-trifluorimetyyllifenyyliaminometyyli)tiatsoli

Otsikon yhdiste eristettiin värittömänä hartsina (70 mg, 48 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2,41 (s, 6H), 2,72 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 3 Hz, 2H), 5,17 - 5,24 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 2H), 6,98 - 7,04 (m, 2H), 7,29 - 7,36 (m 2H), 7,46 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,57 (bs, 1H). Korkean erotuskyvyn massaspektroskopia, laskettu yhdisteelle C₂₃H₂₃N₄F₃S₁: 444,5226; saatu: 444,1593.

Esimerkki 38

Yleismenetelmä 3-glyoksamidi-[3-N-metyylligluoksamidi]-5-syaani-indolin synteesiä varten

Käytettiin esimerkissä 9 selostettua menetelmää. Dimetyyliamiini korvattiin joko vedettömällä ammoniakilla tai vedettämällä metyyliamiinilla.

38A. 3-glyoksamidi-5-syaani-indoli

Oksalyylikloridia (9,16 ml, 0,1 mol) lisättiin liuokseen, jossa oli 5-syaani-indolia (10 g, 70,4 mmol) ja ftaali-imidiä (4,14 g, 28 mmol) kuivassa dietyylieetterissä (200 ml). Reaktioseos kyllästettiin sitten vedettömällä ammoniakilla. Otsikon yhdiste eristettiin nahanruskeana kiinteänä aineena (14,1 g, 94 %). ¹H-NMR (DMSO) δ = 7,60-7,74 (m, 2H), 8,14 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H).

38B. 3-(N-metyylliglyoksamidi)-5-syaani-indoli

Oksalyylikloridia (2,5 ml, 28,6 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli 5-syaani-indolia (3 g, 21,1 mmol) ja ftaali-imidiä (1,1 g, 7,48 mmol) kuivassa dietyylieetterissä (70 ml). Reaktioseos kyllästettiin sitten vedettömällä ammoniakilla. Otsikon yhdiste eristettiin valkeana kiinteänä aineena (4,4 g, 92 %). ¹H-NMR (DMSO) δ = 2,67 (d, J = 4 Hz, 3H), 6,61 - 6,74 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,76 (bs, 1H), 8,90 (s, 1H).

Esimerkki 39**Yleismenetelmä 3-glyoksamidi(N-metyylyglyoksamidi)-5-(tiokarboksamidi)indolin synteesiä varten**

Käytettiin esimerkissä 10 selostettua menetelmää.

5 **39A. 3-glyoksamidi-5-(tiokarboksamido)indolin synteesiä varten**

Sekoitetttua liuosta, jossa oli esimerkin 38A yhdistettä (5 g, 23,5 mmol) etyyliasetaatissa (120 ml) sekoitettiin dietyyliditiofosfaatin (3,93 ml, 23,5 mmol) kanssa. Otsikon yhdiste eristettiin beigenvärisenä kiinteänä aineena (4,5 g, 77,5 %). ¹H-NMR (DMSO) δ = 7,46 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,69 (bs, 2H), 7,76 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,03 (bs, 1H), 9,66 (bs, 1H).

15 **39B. 3-(N-metyylyglyoksamidi)-5-(tiokarboksamido)-indoli**

Sekoitettu liuos, jossa oli esimerkin 38B yhdistettä (3 g, 13,2 mmol) etyyliasetaatissa (60 ml) yhdistettiin dietyyliditiofosfaatin (2,2 ml, 13,2 mmol) kanssa. Otsikon yhdiste eristettiin keltaisena kiinteänä aineena (3,3 g, 97 %). ¹H-NMR (DMSO) δ = 2,76 (d, J = 2 Hz, 3H), 7,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 4 Hz, 1H), 9,47 (bs, 1H), 9,69 (bs, 1H).

Esimerkki 40

25 **Yleismenetelmä 2{[3-glyoksamidi-(3-N-metyylyglyoksamidi)]indol-5-yyli}-4-bentsyyliitiatsolinsynteesiä varten**

Menetelmä on identtinen esimerkissä 11 selostetun kanssa.

30 **40A. 2-(3-glyoksamidindol-5-yyli)-4-bentsyyliitiatsoli**

Seosta, jossa oli esimerkin 39A yhdistettä (0,34 g, 1,36 mmol) ja 1-kloori-3-fenyyli-2-propanonia (0,23 g, 1,36 mmol) isopropanolissa (25 ml) kiehutettiin paluujähdytystä käyttäen 4 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin

beigenvärisenä kiinteänä aineena (0,41 g, 83,5 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 4,18 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,18 - 7,32 (m, 6H), 7,40 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,94 (bs, 1H).

5 **40B. 2-[3-(N-metyylyglyoksamidi)indol-5-yyli]-4-bentsyyliitiatsoli**

Seosta, jossa oli esimerkin 39B yhdistettä (0,36 g, 1,36 mmol) ja 1-kloori-3-fenyyli-2-propanonia (0,23 g, 1,36 mmol) isopropanolissa (25 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttäjän alla kiehumislämpötilassa 4 tuntia. Otsikon yhdiste eristettiin beigenvärisenä kiinteänä aineena (0,35 g, 69 %). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ = 2,77 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,32 - 7,39 (m, 5H), 7,61 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,67 - 8,75 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,92 (bs, 1H).

Esimerkki 41

Yleismenetelmä 2-[[3-amino(3-N-metyyliamino)etyyli]indol-5-yyli]-4-bentsyyliitiatsolin synteesiä varten

20 Menetelmä on identtinen esimerkeissä 22 ja 23 selostettujen kanssa.

41A. 2-[3-(aminoetyyli)indol-5-yyli]-4-bentsyyliitiatsoli

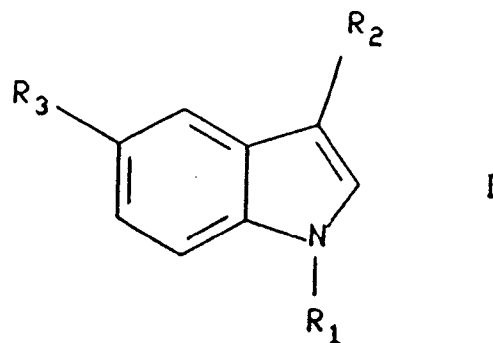
Esimerkin 40A yhdiste (0,38 g, 1,05 mmol) pelkistettiin 1 M boraanin tetrahydrofuraaniliuoksen kanssa (4 ml, 4 mmol) käyttämällä identtistä esimerkissä 22 selostettua menetelmää. Raaka tuote eristettiin boraanikompleksina (0,3 g, 83 %). Muuntamalla boraanikompleksi esimerkiksi 23 selostetulla menetelmällä saatiin otsikon yhdistettä (0,11 g, 46 %) värittömänä hartsina. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 2,92 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,52 (bs, 1H). Korkean erotuskyvyn massaspektroskopia, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{S}_1$: 333,4571; saatu 333,1281.

41B. 2-[3-(N-metyyliaminoettyli)indol-5-yyli]-4-bentsyyliitiatsoli

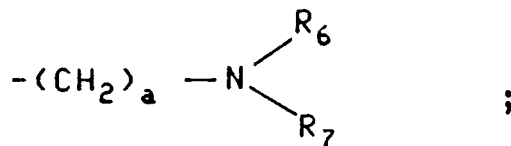
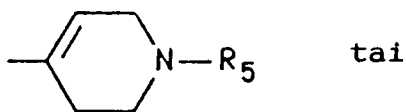
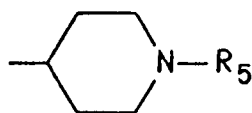
Esimerkin 40B yhdiste (0,28 g, 0,75 mmol) pelkistettiin 1 M boraanin tetrahydrofuraaniliuoksella (3 ml, 3 mmol) käyttämällä identtistä esimerkissä 22 selostettua menetelmää. Raaka tuote eristettiin boraanikompleksina (0,22 g, 81 %). Muuntamalla boraanikompleksi esimerkissä 23 selostetulla menetelmällä saatiin otsikon yhdistettä (85 mg, 44,5 %) värittömänä hartsina. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,42 (s, 3H), 2,84 - 2,98 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 6H), 7,73 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,59 (bs, 1H). Korkean erotuskyvyn massaspektroskopia, laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}_1$: 347,4839; saatu 347,1450.

Patenttivaatimukset

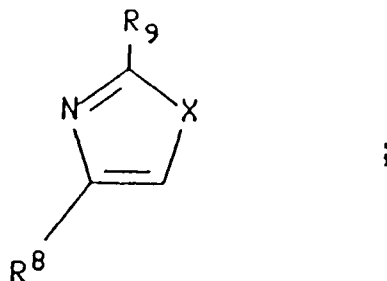
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen indolijohdannaisen valmistamiseksi, jonka kaava on



jossa R_1 on vety, C_{1-6} -alkyyli, fenyyli, bentsyyli, $-COR_4$ tai $-SO_2R_4$; R_2 on



R_3 on $(CH_2)_d-Z$; Z on

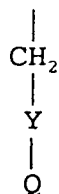


35 R_4 on C_{1-6} -alkyyli, fenyyli tai bentsyyli; R_5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli; R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} ja R_{13} ovat kukin itsenäisesti

vety tai C_{1-6} -alkyyli; joko R_8 tai R_9 on vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeenisubstituoitu C_{1-6} -alkyyli, 1-pyrrolidinyylimetyyli 1-piperidinyylimetyyli, syklopentyylimetyyli, sykloheksyylimetyyli tai

5

10



toisen R^8 :sta ja R^9 :stä ollessa sidos R_3 :n ja Z :n välillä; Q on

15

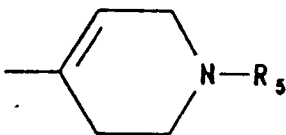


20

R_{10} on vety, hydroksi, halogeeni, syaani, nitro, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, C_{1-6} -alkyyli tai $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}_3$; X on S , O tai $S \rightarrow O$; Y on kovalenssisidos, C_{1-5} -alkyyli, S , O , $-\text{NR}_{13}$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}_{13}$, $-\text{N}-(\text{CH}_2)_c-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{S}-(\text{CH}_2)_f-$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{O}-(\text{CH}_2)_f-$, $-(\text{CH}_2)_c-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{13}$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{SO}_2-\text{NR}_{13}$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}_{13}-(\text{C}=\text{O})-$ tai $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}_{13}-\text{SO}_2-$, joissa $*$ edellä olevissa ryhmissä osoittaa liittymiskohdan metyleeniosaan; b , d ja f ovat kukin itsenäisesti 0, 1, 2, tai 3; a on 1, 2 tai 3; ja c on 0, 1 tai 2, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

30

(a) kun R_2 on

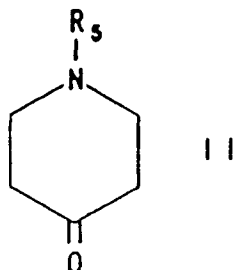


35

ja R_1 ja R_3 ovat edellä määriteltäviä, kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on vety ja R_1 ja R_3 ovat edellä määri-

teltyjä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on

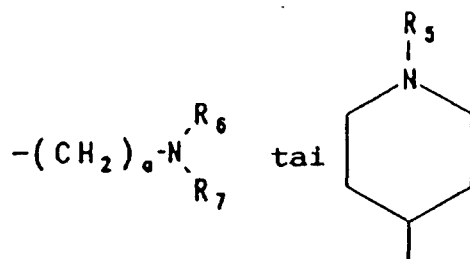
5



10 jossa R_5 on edellä määritelty;

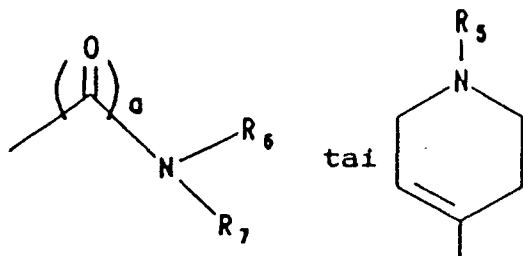
(b) kun R_2 on

15



R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 ja a ovat edellä määriteltyjä, pelkistään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_2 on vastaavasti

20



25

joissa R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 ja a ovat edellä määriteltyjä;

(c) kun R_1 on C_{1-6} -alkyyli, fenyyli, bentsyyli, $-\text{COR}_4$ tai $-\text{SO}_2\text{R}_4$, ja R_2 , R_3 ja R_4 ovat edellä määriteltyjä, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_1 on vety ja R_2 ja R_3 ovat edellä määriteltyjä, annetaan reagoida kaavan M- R_{11} mukaisen yhdisteen kanssa, jossa M on halogeeni ja R_{11} on C_{1-6} -alkyyli, fenyyli, bentsyyli, $-\text{COR}_4$ tai $-\text{SO}_2\text{R}_4$, ja R_4 on edellä määritelty;

30

(d) kun R_8 tai R_9 on



10 R_1 on edellä määritelty, Y on N, S, O tai $-NR_{13}$, i on 1 tai 2, ja R_2 , R_{13} ja R_{10} ovat edellä määriteltyjä, kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa R_8 tai R_9 on $-CH_2-Cl$ ja R_1 ja R_2 ovat edellä määriteltyjä, annetaan reagoida reagenssin kanssa, jonka kaavat ovat vastaavasti



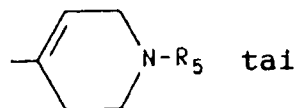
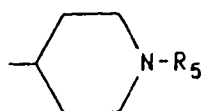
25

(e) kun X on $S \rightarrow O$ ja R_1 , R_2 ja R_8 tai R_9 ovat edellä määriteltyjä, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa X on S ja R_1 , R_2 ja R_8 tai R_9 ovat edellä määriteltyjä, annetaan reagoida hapettavan aineen kanssa; ja,

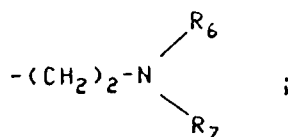
30

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että R_2 on

72



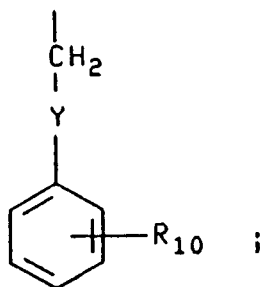
5



10 ja R_6 j R_7 ovat kumpikin $-\text{CH}_3$.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että X on S; R_8 on

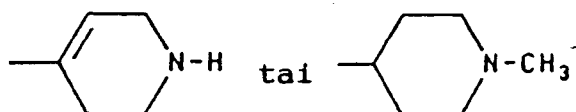
15



20 Y on suora sidos, ryhmä $^*\text{-NR}_{13}$, S tai O; ja R_{10} on H tai $-\text{OCH}_3$.

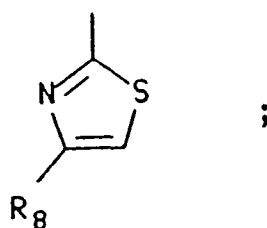
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että X on S ja R_2 on

25



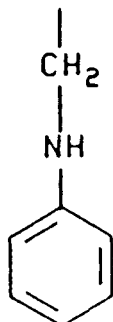
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
30 tunnettu siitä, että R_3 on

35



ja R_8 on H, $-\text{CH}_3$ tai

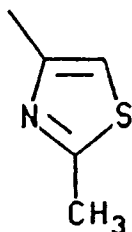
5



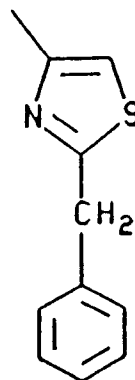
10

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että f on O ja R_3 on

15



tai



20

25

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
tunnettu siitä, että mainittu yhdiste on ryhmän
jäsen, jonka muodostavat:

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(fe-
nyyliaminometyyli)tiatsoli:

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-
(bentsyyliaminometyyli)tiatsoli;

30

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(fe-
nyylitiometyyli)tiatsoli;

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(fe-
noksimetyyli)tiatsoli;

35

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(2-
metoksifenyyliaminometyyli)tiatsoli;

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(3-metoksifenyyliaminometyyli)tiatsoli;

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-(4-metoksifenyyliaminometyyli)tiatsoli:

5 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-tiatsoli;

2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-metyylitiatsoli;

10 4-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-2-metyylitiatsoli;

2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yyli)indol-5-yyli]-4-(fenyyliaminometyyli)tiatsoli;

2-[3-(1-metyylipiperidin-4-yyli)indol-5-yyli]-4-(fenyyliaminometyyli)tiatsoli;

15 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-fenyylitiatsoli;

2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-bentsyylitiatsoli;

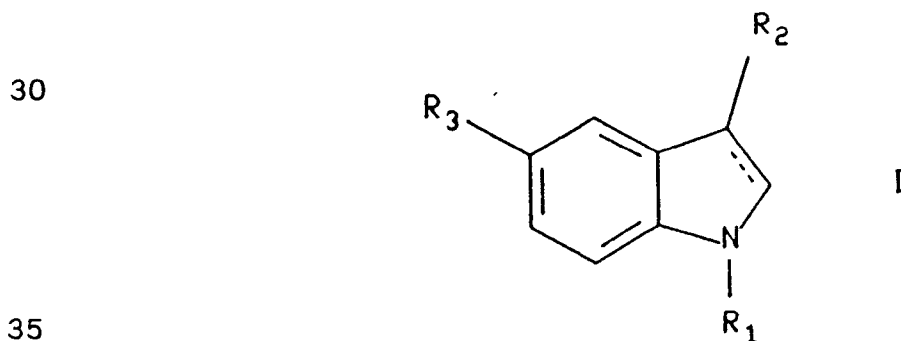
20 2-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli(indol-5-yyli))-4-fenetyylitiatsoli;

2-[3-(aminoetyyli)indol-5-yyli]-4-bentsyylitiatsoli;

2-[3-(N-metyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-4-bentsyylitiatsoli; ja

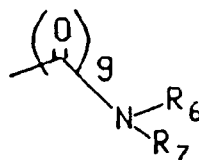
25 4-[3-(N,N-dimetyyliaminoetyyli)indol-5-yyli]-2-bentsyylitiatsoli.

8. Yhdiste, jonka kaava on



jossa katkoviiva merkitse mahdollista kaksoissidosta; R_1 on vety tai suojaava ryhmä; R_2 on vety tai

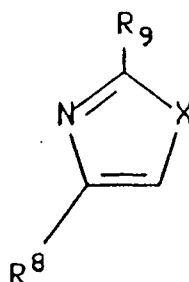
5



;

R_3 on $-(CH_2)_d-Z$; Z on

10

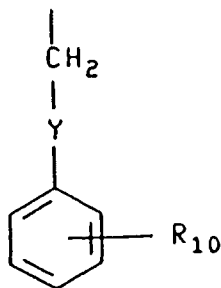


;

15

R_5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli; R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} ja R_{13} ovat kukin itsenäisesti vety tai C_{1-6} -alkyyli; joko R_8 tai R_9 on vety, C_{1-6} -alkyyli, halogeenisubstituoitu C_{1-6} -alkyyli, tai

20



25

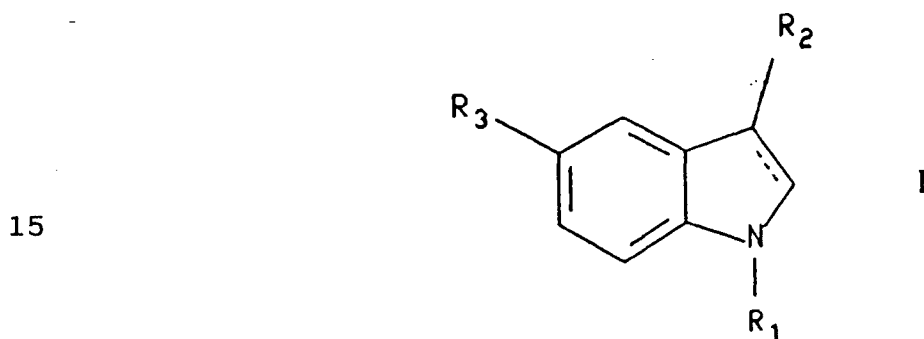
toisen ollessa sidos R_3 :n ja Z :n välillä, edellyttäen, että kun R_9 on sidos R_3 :n ja Z :n välillä, katkoviiva merkitsee kaksoissidosta, ja kun R_8 on sidos R_3 :n ja Z :n välillä ja R_1 on suojaava ryhmä, katkoviiva ei ole kaksoissidos; R_{10} on vety, hydroksi, halogeeni, syaani, nitro, $-CF_3$, $-NR_{11}R_{12}$, C_{1-6} -alkyyli tai $-O-(CH_2)_b-CH_3$; X on S, O tai S-O; Y on kovalenssisidos, C_{1-5} -alkyyli, S, O, $-NR_{13}$, $^*-(CH_2)_c-NR_{13}$, $-N-(CH_2)_c-CH_3$, $^*-(CH_2)_c-S-(CH_2)_f-$, $^*-(CH_2)_c-O-(CH_2)_f-$, $^*-(CH_2)_c-(C=O)-NR_{13}$, $^*-(CH_2)_cSO_2-NR_{13}$, $^*-(CH_2)_c-NR_{13}-(C=O)-$ tai $^*-(CH_2)_c-NR_{13}-SO_2-$, joissa * edellä olevissa kaavoissa osoittaa si-

35

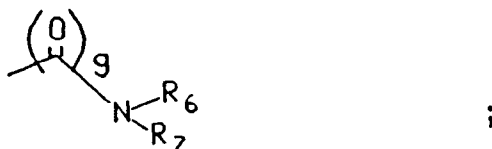
toutumiskohdan metyleeniosaan; b, d ja f ovat kukin itsenäisesti 0, 1, 2 tai 3; g on 1, 2 tai 3; ja c on 0, 1 tai 2, edellyttäen, että kun R_1 on suojaava ryhmä, R_2 on vety, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5 9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen yhdiste, jossa mainittuja suojaavia ryhmiä ovat fenyyllisulfonyyli, asetyyli, tert.-butoksikarbonyyli tai para-tolueenisulfonyyli.

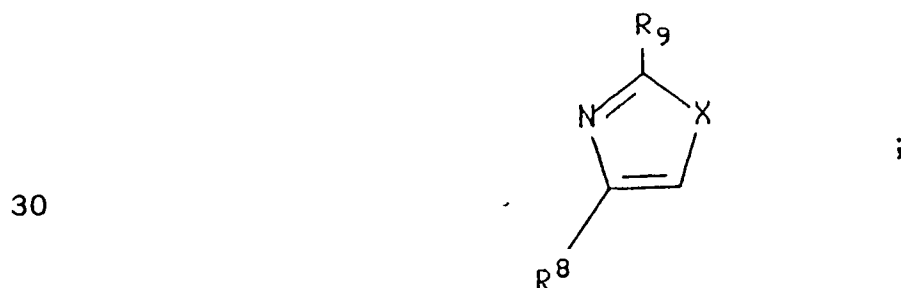
10 10. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



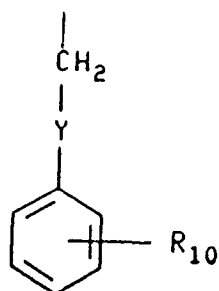
20 jossa katkoviiva merkitsee mahdollista kaksoissidosta; R_1 on vety tai suojaava ryhmä; R_2 on vety tai



25 R_3 on $-(CH_2)_d-Z$; Z on



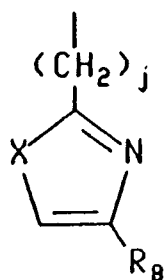
35 R_5 on vety tai C_{1-6} -alkyyli; R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} ja R_{13} ovat kukin itsenäisesti vety tai C_{1-6} -alkyyli; joko R_8 tai R_9 on vety, C_{1-6} -alkyyli, halogenisubstituoitu C_{1-6} -alkyyli, tai



5

toisen ollessa sidos R_3 :n ja Z :n välillä, edellyttäen, että kun R_9 on sidos R_3 :n ja Z :n välillä, katkoviiva merkitsee kaksoissidosta, ja kun R_8 on R_3 :n ja Z :n välinen sidos ja R_1 on suojaava ryhmä, katkoviiva ei ole kaksoissidos; R_{10} on vety, hydroksi, halogeeni, syaani, nitro, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, C_{1-6} -alkyyli tai $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{CH}_3$; X on S , O , tai $\text{S} \rightarrow \text{O}$; Y on kovalenssisidos, C_{1-5} -alkyyli, S , O , $-\text{NR}_{13}$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}_{13}$, $-\text{N}-(\text{CH}_2)_c-\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{S}-(\text{CH}_2)_f-$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{O}-(\text{CH}_2)_f-$, $-(\text{CH}_2)_c-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_{13}$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{SO}_2-\text{NR}_{13}$, $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}_{13}-(\text{C}=\text{O})-$ tai $-(\text{CH}_2)_c-\text{NR}_{13}-\text{SO}_2-$, joissa * edellä olevissa ryhmissä osoittaa liitoskohdan metyleeniosaan; b , d ja f ovat kukin itsenäisesti 0, 1, 2 tai 3; g on 1, 2 tai 3; ja c on 0, 1 tai 2, edellyttäen, että kun R_1 on suojaava ryhmä, R_2 on vety, tunnettua siitä, että

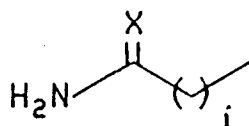
20

(a) kun Z on

25

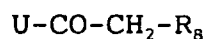
R_2 on vety, R_1 on suojaava ryhmä, j on 0, 1, 2 tai 3 ja R_8 ja X ovat edellä määritellyt, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_3 on

30



R_2 on vety, R_1 on suojaava ryhmä, J on 0, 1, 2 tai 3 ja X on edellä määritelty, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on

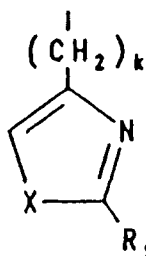
5



jossa U on Cl tai Br ja R_8 on edellä määritelty;

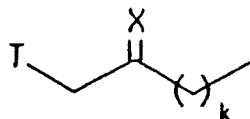
(b) kun R_3 on

10



15

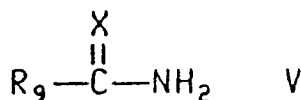
R_2 on vety, R_1 on suojaava ryhmä, k on 0, 1, 2 tai 3 ja R_9 on edellä määritelty, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_3 on



20

T on halogeeni ja X ja k ovat edellä määriteltyjä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on

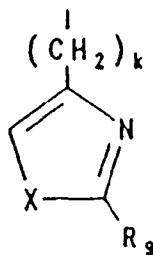
25



jossa X ja R_9 ovat edellä määriteltyjä

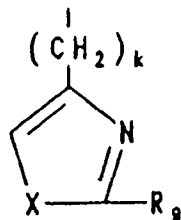
(c) kun R_3 on

30



R_1 ja R_2 ovat vety, X, k ja R_9 ovat edellä määriteltäviä, hydrolysoimalla kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on

5

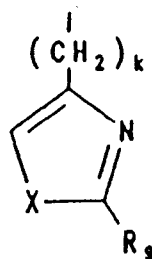


10

R_1 on suojaava ryhmä, R_2 on vety ja X, k ja R_9 ovat edellä määriteltäviä;

(d) kun R_3 on

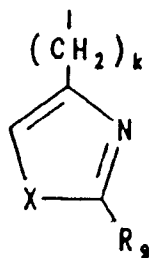
15



20

R_1 ja R_2 ovat vety, katkoviiva on kaksoissidos, ja X, k ja R_9 ovat edellä määriteltäviä, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_3 on

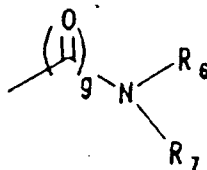
25



R_1 ja R_2 ovat vety, ja X, K ja R_9 ovat edellä määriteltäviä, annetaan reagoida hapettavan aineen kanssa;

(e) kun R_2 on

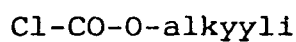
30



35

g on 1 ja R_1 ja R_3 ovat edellä määriteltyjä, antamalla kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on vety ja R_1 ja R_3 ovat edellä määriteltyjä, reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on

5

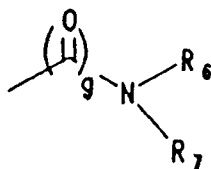


reaktiotuotteen A muodostamiseksi, sitten reaktiotuotteen A annetaan reagoida kaavan $\text{HN}(R_6R_7)$ mukaisen amiinin kanssa, jossa R_6 ja R_7 ovat edellä määriteltyjä;

10

(f) kun R_2 on

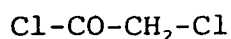
15



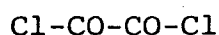
20

g on 2 ja R_1 ja R_3 ovat edellä määriteltyjä, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on vety ja R_1 ja R_3 ovat edellä määriteltyjä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on joko kaavan

25



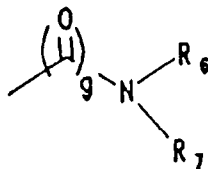
tai



mukainen, reaktiotuotteen B muodostamiseksi, sitten reaktiotuotteen B annetaan reagoida kaavan $\text{HN}(R_6R_7)$ mukaisen amiinin kanssa, jossa R_6 ja R_7 ovat edellä määriteltyjä; ja

(g) kun R_2 on

5



g on 3 ja R_1 ja R_3 ovat edellä määritettyjä, kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_2 on vety ja R_1 ja R_3 ovat edellä määritettyjä, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jonka kaava on



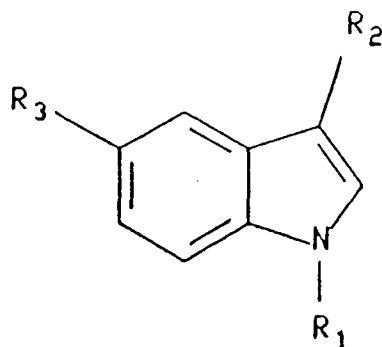
15 reaktiotuotteen C muodostamiseksi, sitten reaktiotuotteen C annetaan reagoida kaavan $\text{HN}(\text{R}_6\text{R}_7)$ mukaisen amiinin kanssa, jossa R_6 ja R_7 ovat edellä määritettyjä.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med formeln

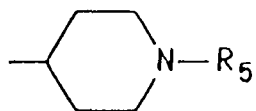
5

10

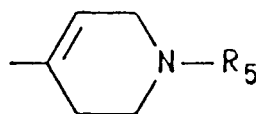


vari R_1 är väte, C_{1-6} -alkyl, fenyl, bensyl, $-\text{COR}_4$ eller $-\text{SO}_2\text{R}_4$; R_2 är

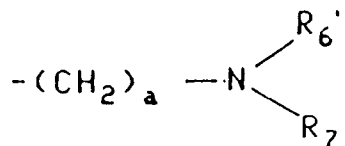
15



20



eller

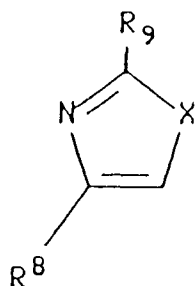


;

25

R_3 är $(\text{CH}_2)_d\text{-Z}$; Z är

30



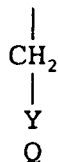
;

R_4 är C_{1-6} -alkyl, fenyl eller bensyl; R_5 är väte eller C_{1-6} -alkyl; R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} och R_{13} är envar självständigt väte

35

eller C₁₋₆-alkyl; antingen är R₈ eller R₉ väte, C₁₋₆-alkyl, halogensubstituerad C₁₋₆-alkyl, 1-pyrrolidinylmetyl, 1-piperidinylmetyl, cyklopentylmetyl, cyklohexylmetyl eller

5



10

och den andra är en bindning mellan R₁ och Z; Q är

15

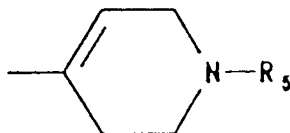


R₁₀ är väte, hydroxi, halogen, cyano, nitro, -CF₃, -NR₁₁R₁₂, C₁₋₆-alkyl eller -O-(CH₂)_b-CH₃; X är S, O eller S→O; Y är kovalent bindning, C₁₋₅-alkyl, S, O, -NR₁₃, *-(CH₂)_c-NR₁₃, -N-(CH₂)_c-CH₃, *-(CH₂)_c-S-(CH₂)_f-, *-(CH₂)_c-O-(CH₂)_f-, *-(CH₂)_c-(C=O)-NR₁₃, *-(CH₂)_cSO₂-NR₁₃, *-(CH₂)_c-NR₁₃-(C=O)- eller *-(CH₂)_c-NR₁₃-SO₂-, i föregående grupper anger fästpunkten till metylendelen; b, d och f är envar självständigt 0, 1, 2 eller 3; a är 1, 2 eller 3; och c är 0, 1 eller 2; eller dess farmaceutiskt godtagbara salt, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man

25

(a) när R₂ är

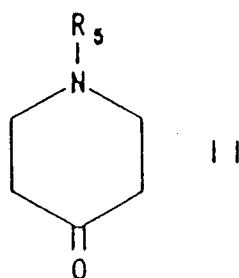
30



35

och R₁ och R₃ är såsom ovan definierats, omsätter en förening med formeln (I), vari R₂ är väte och R₁ och R₃ är såsom ovan definierats, med en förening med formeln

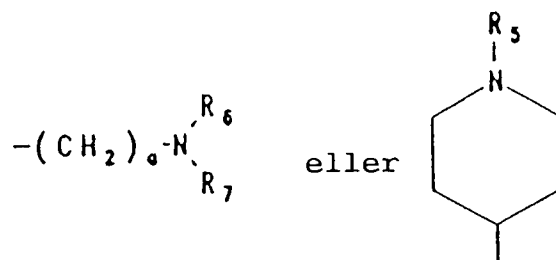
5



vari R_3 är såsom ovan definierats;

(b) när R_2 är

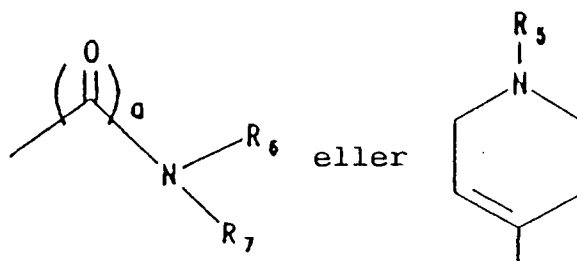
10



15

R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 och a är såsom ovan definierats, reducerar en förening med formeln (I), vari R_2 är

20



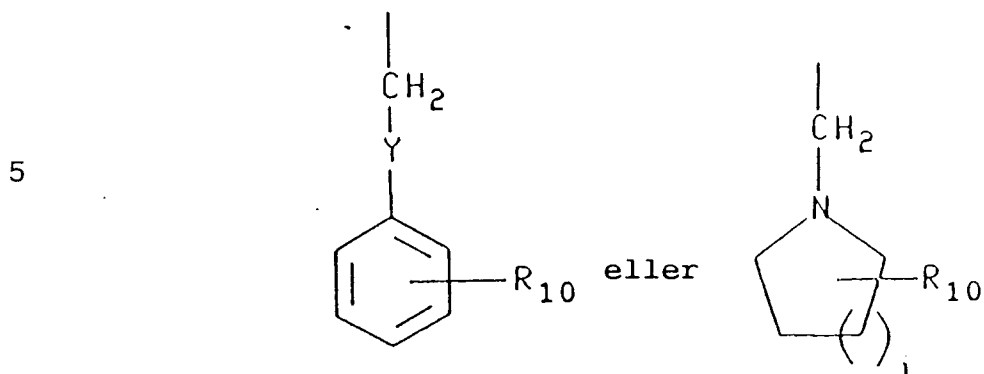
respektive, vari R_1 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 och a är såsom ovan definierats;

25

(c) när R_1 är C_{1-6} -alkyl, fenyl, bensyl, $-\text{COR}_4$ eller $-\text{SO}_2\text{R}_4$, och R_2 , R_3 och R_4 är såsom ovan definierats, omsätter en förening med formeln I, vari $R_1-\text{Cl}-4^{\text{OR}_4}$ eller är väte och R^2 är såsom ovan definierats, med en förening med formeln $\text{M}-\text{R}_{11}$, vari M är halogen och R_{11} är C_{1-6} -alkyl, fenyl, bensyl, $-\text{COR}_4$ eller $-\text{SO}_2\text{R}_4$ och R_4 är såsom ovan definierats;

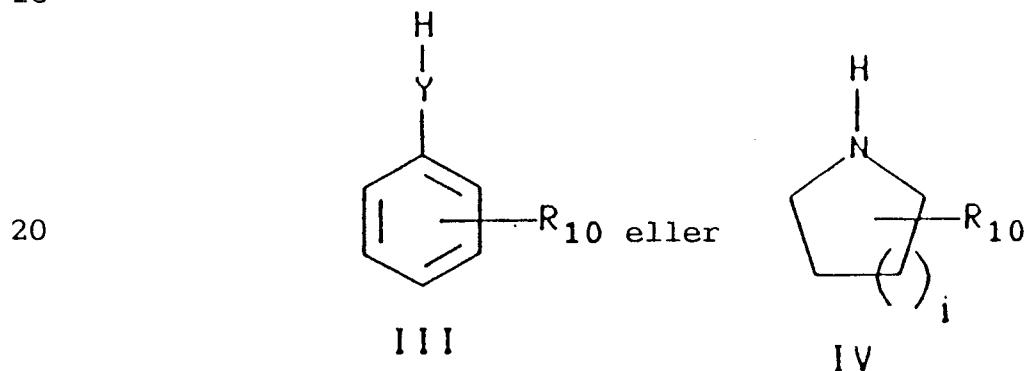
30

(d) när R_8 eller R_9 är



R_1 är såsom ovan definierats, Y är N , S , O eller $-NR_{13}$, i är 1 eller 2 och R_2 och R_{13} och R_{10} är såsom ovan definierats, omsätter en förening med formeln (I), vari R_8 eller R_9 är $-CH_2-Cl$ och R_1 och R_2 är såsom ovan definierats, med en reaktant med formeln

15

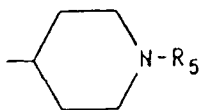


respektive, vari Y är N , S , O eller $-NR_{13}$, och R_{10} och R_{13} är såsom ovan definierats, i närvaro av en bas;

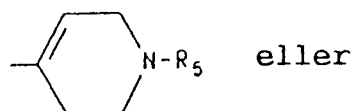
(e) när Y är $S \rightarrow O$ och R_1 , R_2 , och R_8 eller R_9 är såsom ovan definierats, omsätter en förening med formeln I, vari X är S och R_1 , R_2 , och R_8 eller R_9 är såsom ovan definierats, med ett oxideringsmedel; och,

om önskvärt, omvandlar en förening med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart salt därav.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att R_2 är

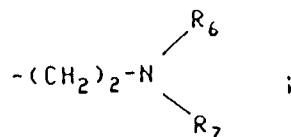


5



eller

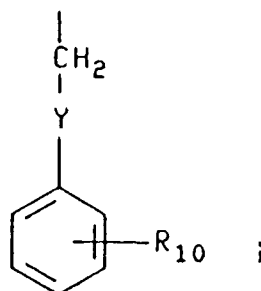
10



och R_6 och R_7 är vardera $-\text{CH}_3$.

3. Förfarande enligt patentkrav 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är S ; R_8 är

15

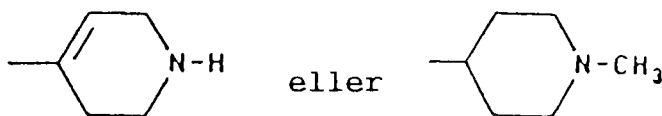


20

Y är en direkt bindning, $^-\text{NR}_{13}$, S eller O ; och R_{10} är H
eller $-\text{OCH}_3$.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att X är S och R_1 är

25

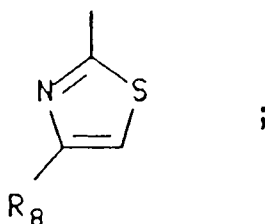


eller

30

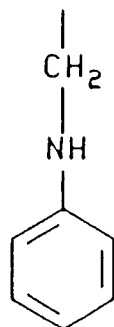
5. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R_3 är

35



och R_8 är H, $-\text{CH}_3$ eller

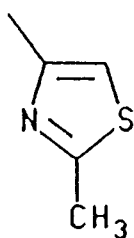
5



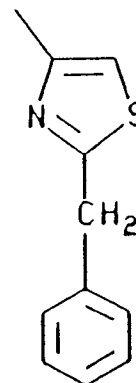
10

6. Förfarande enligt patentkrav 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att f är 0 och R_3 är

15



eller



20

25

7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att nämnda förening valts ur gruppen
bestående av:

2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-4-(fenyl-
aminometyl)thiazol:

30

2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-4-(bentsyl-
aminometyl)thiazol;

2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-4-(fenyltio-
metyl)thiazol;

35

2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-4-(fenoxi-
metyl)thiazol;

2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-4-(2-metoxi-fenylaminometyl)thiazol;

2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-4-(3-metoxi-fenylaminometyl)thiazol;

5 2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-4-(4-metoxi-fenylaminometyl)thiazol:

2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)indol-5-yl]thiazol;

10 2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)indol-5-yl]-4-metyltiazol;

4-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)indol-5-yl]-2-metyltiazol;

2-[3-(1,2,5,6-tetrahydropyrid-4-yl)indol-5-yl]-4-(fenylaminometyl)thiazol;

15 2-[3-(1-metylpiiperidin-4-yl)indol-5-yl]-4-(fenylaminometyl)thiazol;

2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-4-fenylthiazol;

20 2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-4-bentsylthiazol;

2-[3-(N,N-dimetylaminoetyl(indol-5-yl)-4-fenetylthiazol;

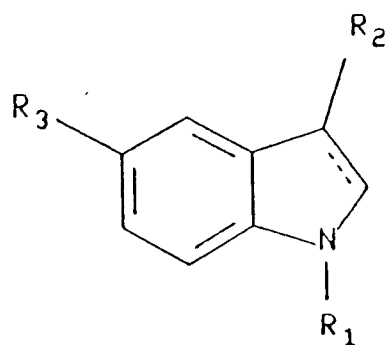
2-[3-(aminoetyl)indol-5-yl]-4-bentsylthiazol;

2-[3-(N-metylaminoetyl)indol-5-yl]-4-bentsylthiazol;

25 och

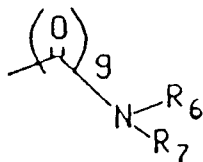
4-[3-(N,N-dimetylaminoetyl)indol-5-yl]-2-bentsylthiazol.

8. Förening med formeln



vari den streckade linjen betecknar en valfri dubbelbindning; R_1 är väte eller en skyddsgrupp; R_2 är väte eller

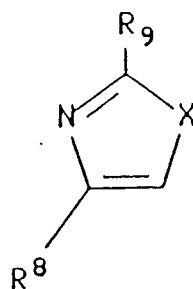
5



;

R_3 är $-(\text{CH}_2)_d\text{-Z}$; Z är

10

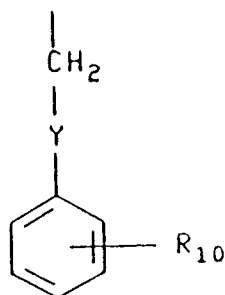


;

15

R_5 är väte eller C_{1-6} -alkyl; R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} och R_{13} är envar självständigt väte eller C_{1-6} -alkyl; antingen är R_8 eller R_9 väte, C_{1-6} -alkyl, halogensubstituerad C_{1-6} -alkyl eller

20



25

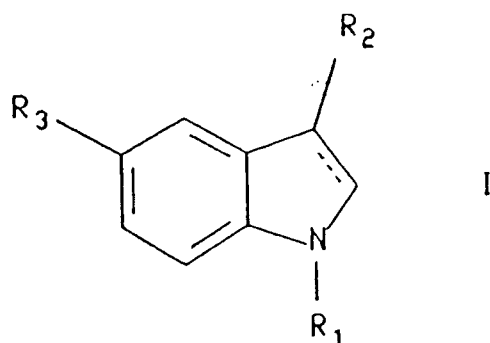
och den andra är bindningen mellan R_3 och Z, under förutsättning, att när R_9 är bindningen mellan R_3 och Z, betecknar den streckade linjen en dubbelbindning, och när R_8 är bindningen mellan R_3 och Z och R_1 är en skyddsgrupp, är den streckade linjen icke en dubbelbindning; R_{10} är väte, hydroxi, halogen, cyano, nitro, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, C_{1-6} -alkyl eller $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b\text{-CH}_3$; X är S, O eller $\text{S}\rightarrow\text{O}$; Y är kovalent bindning, C_{1-5} -alkyl, S, O, $-\text{NR}_{13}$, $^*-(\text{CH}_2)_c\text{-NR}_{13}$, $-\text{N}-(\text{CH}_2)_c\text{-CH}_3$, $^*-(\text{CH}_2)_c\text{-S}-(\text{CH}_2)_f\text{---}$, $^*-(\text{CH}_2)_c\text{-O}-(\text{CH}_2)_f\text{---}$, $^*-(\text{CH}_2)_c\text{-(C=O)-NR}_{13}$, $^*-(\text{CH}_2)_c\text{SO}_2\text{-NR}_{13}$, $^*-(\text{CH}_2)_c\text{-NR}_{13}\text{-(C=O)-}$ eller $^*-(\text{CH}_2)_c\text{---}$

35

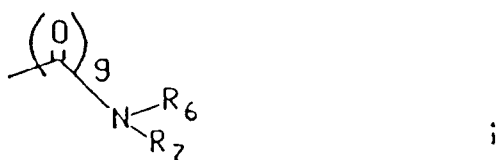
NR₁₃-SO₂-, i föregående grupper anger fästpunkten till metylendelen; b, d och f är envar självständigt 0, 1, 2 eller 3; g är 1, 2 eller 3; och c är 0, 1 eller 2, under förutsättning, att när R₁ är en skyddsgrupp, är R₂ väte, och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

9. Föreningen enligt patentkrav 8, vari nämnda skyddsgrupper är fenylsulfonyl, acetyl, tert.-butoxikarbonyl eller para-toluensulfonyl.

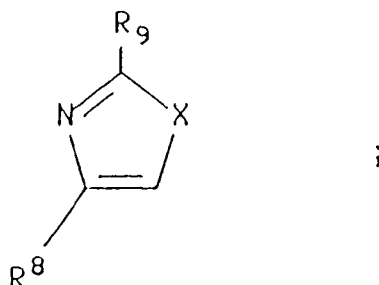
10. Förfarande för framställning av en förening med formeln



vari den streckade linjen betecknar en valfri dubbelbinding; R₁ är väte eller en skyddsgrupp; R₂ är väte eller



R₃ är -(CH₂)_d-Z; Z är



R_5 är väte eller C_{1-6} -alkyl; R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} och R_{13} är envar självständigt väte eller C_{1-6} -alkyl; antingen är R_8 eller R_9 väte, C_{1-6} -alkyl, halogensubstituerad C_{1-6} -alkyl eller



10 och den andra är bindningen mellan R_3 och Z, under förutsättning, att när R_9 är bindningen mellan R_3 och Z, betecknar den streckade linjen en dubbelbindning, och när R_8 är bindningen mellan R_3 och Z och R_1 är en skyddsgrupp, är den streckade linjen icke en dubbelbindning; R_{10} är väte, hydroxi, halogen, cyano, nitro, $-CF_3$, $-NR_{11}R_{12}$, C_{1-6} -alkyl eller $-O-(CH_2)_b-CH_3$; X är S, O eller $S \rightarrow O$; Y är kovalent bindning, C_{1-5} -alkyl, S, O, $-NR_{13}$, $*(CH_2)_c-NR_{13}$, $-N-(CH_2)_c-CH_3$, $*(CH_2)_c-S-(CH_2)_f-$, $*(CH_2)_c-O-(CH_2)_f-$, $*(CH_2)_c-(C=O)-NR_{13}$, $*(CH_2)_cSO_2-NR_{13}$, $*(CH_2)_c-NR_{13}-(C=O)-$ eller $*(CH_2)_c-$

15

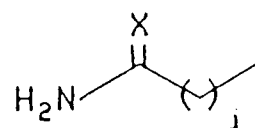
20 $NR_{13}-SO_2-$, i föregående grupper anger fästpunkten till metylendelen; b, d och f är envar självständigt 0, 1, 2 eller 3; g är 1, 2 eller 3; och c är 0, 1 eller 2, under förutsättning, att när R_1 är en skyddsgrupp, är R_2 väte, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

25 (a) när Z är

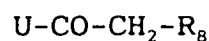


R_2 är väte, R_1 är en skyddsgrupp, j är 0, 1, 2 eller 3 och R_8 och X är såsom ovan definierats, omsätter en förening med formeln I, vari R_3 är

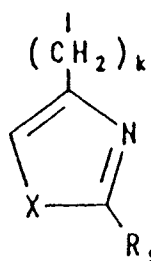
35



- 5 R_2 är väte, R_1 är en skyddsgrupp, j är 0, 1, 2 eller 3 och X är såsom ovan definierats, med en förening med formeln



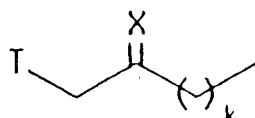
- 10 vari U är Cl eller Br och R_4 är såsom ovan definierats;
(b) när R_3 är



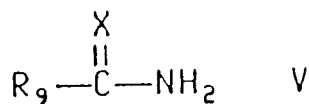
15

- R_2 är väte, R_1 är en skyddsgrupp, k är 0, 1, 2 eller 3, och R_9 är såsom ovan definierats, omsätter en förening med formeln I, vari R_3 är

20



- 25 T är halogen och X och k är såsom ovan definierats, med en förening med formeln

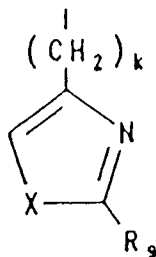


30

vari X och R_9 är såsom ovan definierats

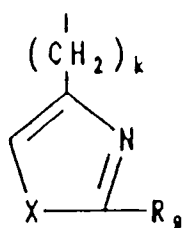
(c) när R_3 är

5



R_1 och R_2 är väte, X , k och R_9 är såsom ovan definierats, hydrolyserar en förening med formeln I, vari R_3 är

10

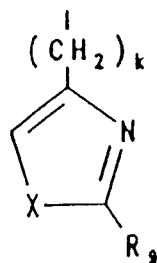


15

R_1 är en skyddsgrupp, R_2 är väte och X , k och R_9 är såsom ovan definierats;

(d) när R_3 är

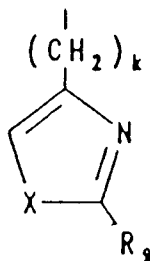
20



25

R_1 och R_2 är väte, den streckade linjen är en dubbelbindning och X , k och R_9 är såsom ovan definierats, omsätter föreningen med formeln I, vari R_3 är

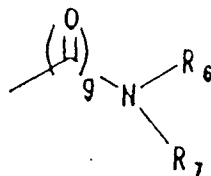
30



R_1 och R_2 är väte och X, k och R_9 är såsom ovan definierats, med ett oxideringsmedel;

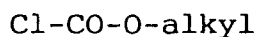
(e) när R_2 är

5



10

g är 1 och R_1 och R_3 är såsom ovan definierats, omsätter en förening med formeln I, vari R_2 är väte och R_1 och R_3 är såsom ovan definierats med en förening med formeln

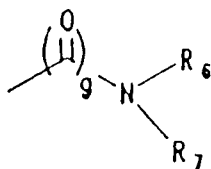


15

för bildande av en reaktionsprodukt A, och därefter omsätter reaktionsprodukten A med ett amin med formeln $\text{HN}(R_6R_7)$, vari R_6 och R_7 är såsom ovan definierats;

(f) när R_2 är

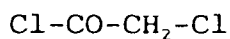
20



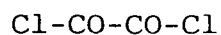
25

g är 2 och R_1 och R_3 är såsom ovan definierats, omsätter en förening med formeln I, vari R_2 är väte och R_1 och R_3 är såsom ovan definierats med en förening med någon av formlerna

30



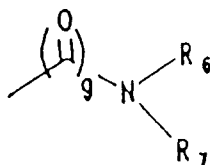
eller



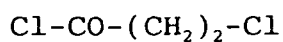
för bildande av en reaktionsprodukt B, och därefter omsätter reaktionsprodukten B med ett amin med formeln $\text{HN}(\text{R}_6\text{R}_7)$, vari R_6 och R_7 är såsom ovan definierats; och

(g) när R_2 är

5



10 g är 3 och R_1 och R_3 är såsom ovan definierats, omsätter en förening med formeln I, vari R_2 är väte och R_1 och R_3 är såsom ovan definierats, med en förening med formeln



15

för bildande av en reaktionsprodukt C, och därefter omsätter reaktionsprodukten C med ett amin med formeln $\text{HN}(\text{R}_6\text{R}_7)$, vari R_6 och R_7 är såsom ovan definierats.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB *A 2186874 (COPD 209/10)*

NO _____

SE _____

US _____

WO

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There is no text or other markings on the paper.

Allekirjoitus