



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 310616

(13) B1

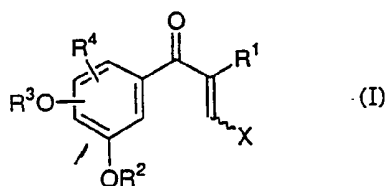
(51) Int Cl⁷ C 07 D 209/12, A 61 K 31/44

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19973527	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1996.11.29, PCT/JP96/03504
(22) Inng. dag	1997.07.31	(85) Videreføringsdag	1997.07.31
(24) Løpedag	1996.11.29	(30) Prioritet	1995.12.01, JP, 313998/95
(41) Alm. tilgj.	1997.09.29		
(45) Meddelt dato	2001.07.30		

(71) Patenthaver	Kyowa Hakko Kogyo Co Ltd, 6-1, Ohtemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8185, JP
(72) Oppfinner	Shun-ichi Ikeda, Tokyo, JP Junji Kanazawa, Sunto-gun, Shizuoka, JP Kimihiro Sasaki, Sunto-gun, Shizuoka, JP Etsuko Nukui, Sunto-gun, Shizuoka, JP Masami Okabe, Mishima-shi, Shizuoka, JP Katsushige Gomi, Susono-shi, Shizuoka, JP Hiromitsu Saito, Kawasaki-shi, Kanagawa, JP Soichiro Sato, Mishima-shi, Shizuoka, JP
(74) Fullmektig	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(34) Benevnelse	Propenonderivater, farmasøytisk preparat inneholdende slike derivater og deres anvendelse
(36) Anførte publikasjoner	Ingen
(37) Sammendrag	Oppfinnelsen angår propenonderivater som er representert ved følgende formel (I):



der R¹ representerer substituert lavere alkyl eller YR⁵ (hvor Y representerer S eller O, og R⁵ representerer substituert eller usubstituert lavere alkyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, eller en substituert eller usubstituert cyklisk eterrest), R² og R³ representerer uavhengig av hverandre hydrogen, lavere alkyl eller substituert eller usubstituert aralkyl, eller R² og R³ blir kombinert og representerer substituert eller usubstituert metylen eller etylen, R⁴ representerer hydrogen, hydroksi, lavere alkyl, substituert eller usubstituert aralkyl, lavere alkoksi, substituert eller usubstituert aralkyloksi, eller halogen, og X representerer substituert eller usubstituert indolyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

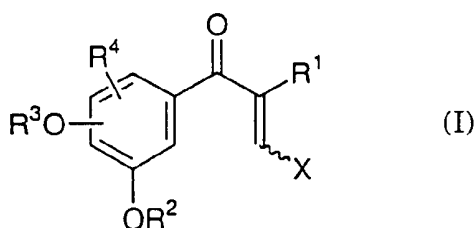
Foreliggende oppfinnelse angår propenonderivater som har antitumoraktivitet, immunsuppresiv aktivitet og en terapeutisk effekt på en autoimmunsykdom. Videre angår oppfinnelsen farmasøytisk preparat inneholdende slike derivater og deres anvendelse.

Typiske eksempler på forbindelser som har antitumoraktivitet innbefatter mitomycin C, adriamycin, vinkristin, og lignende, alle disse er klinisk nyttig som anticancermidler. Siden hver av forbindelsene også har negative effekter, slik som myelotoksisitet, kardiotoxiskitet, nerveskade, etc., er et nytt anticancermiddel som har mindre negative effekter ønsket. Videre har det alltid vært behov for et ypperlig immunsuppressivt middel og et terapeutisk middel for en autoimmun sykdom som har redusert negative effekter.

Propenonderivater er kjent å ha anticanceraktivitet (WO 95/14003). Chalconderivater er kjent å ha aktivitet som hemmer polymerisasjon av tubulin [Journal of the Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.), 33, 1948 (1990) og Journal of Natural Products (J. Nat. Prod.), 56, 1718 (1993)]. Chalconderivater er også kjent å ha en anticanceraktivitet, og er nyttig som et terapeutisk middel for gikt, og nyttig som et terapeutisk middel for multippel sklerose (U.S. patent nr. 4904697, 4863968 og 4753965, hhv.). 3-indolyl-1-fenyl-2-propen-1-onderivater er kjent å hemme tyrosinfosforylering av reseptoren i en cellulær proliferasjonsfaktor [Cancer Research (Cancer Res.), 54, 6106 (1994) og WO 91/16305], og er nyttig som det organiske ikke-lineære optiske materialet (JP publisert ugransket patentsøknad nr. 255426/91), og har antiallergisk aktivitet [Khim.-Farm. Zh., 25, 18 (1991)].

Videre er 3-(indol-3-yl)-1-fenyl-2-propen-1-onderivater beskrevet i FR patent nr. 2230349, Khim. Geterotsikl. Soedin, 1066 (1970), Khim. Geterotsikl. Soedin, 268 (1969), Khim. Geterotsikl. Soedin, 399 (1970), Farmaco Ed. Sci., 26, 591 (1971).

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebrakt propenon-derivater som er kjennetegnet ved at de har følgende formel (I):



hvor R^1 representerer eventuelt med en eller flere hydroksey substituert C_1 - C_6 alkyl eller YR^5 (hvor Y representerer S, og R^5 representerer med tri C_1 - C_6 -alkylsilyl, OH, karboksy, C_1 - C_6 -alkoksykarbonyl, fenoksy eller di- C_1 - C_6 -alkylamino substituert eller usubstituert fenyl, eller glykosyl; R^2 og R^3 representerer uavhengig av hverandre C_1 - C_6 -alkyl eller C_1 - C_6 -alkoksy; og X representerer med C_1 - C_6 -alkyl, halogen eller alkanoylamino substituert eller usubstituert indolyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Fordelaktige og foretrukne trekk ved de ovenfor definerte propenonderivatene fremgår fra medfølgende krav 2-4.

Forbindelser som er representert ved formel (I) blir heretter referert til som forbindelser (I). Forbindelser (Ia) og lignende er inkludert i forbindelser (I).

I definisjonene av gruppene med formel (I), omfatter således alkyl og alkyl delen i alkoksi en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe som har 1 til 6 karbonatomer, slik som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, 2-butyl, isobutyl, tert-butyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, isoamyl, og heksyl. Halogen innbefatter fluor, klor, brom og jod.

De farmasøytisk akseptable saltene av forbindelsene (I) innbefatter uorganiske syreaddisjonssalter slik som hydroklorid, sulfat og fosfat, organiske syreaddisjonssalter slik som acetat, maleat, fumarat, suksinat, tartrat, sitrat, oksalat og metansulfonat, alkalimetallsalter slik som natriumsalt og kaliumsalt, jordalkalimetallsalter som magnesiumsalt og kalsiumsalt, metallsalter som aluminiumsalt og sinksalt, og ammoniumsalter som ammonium og tetrametyl-ammonium.

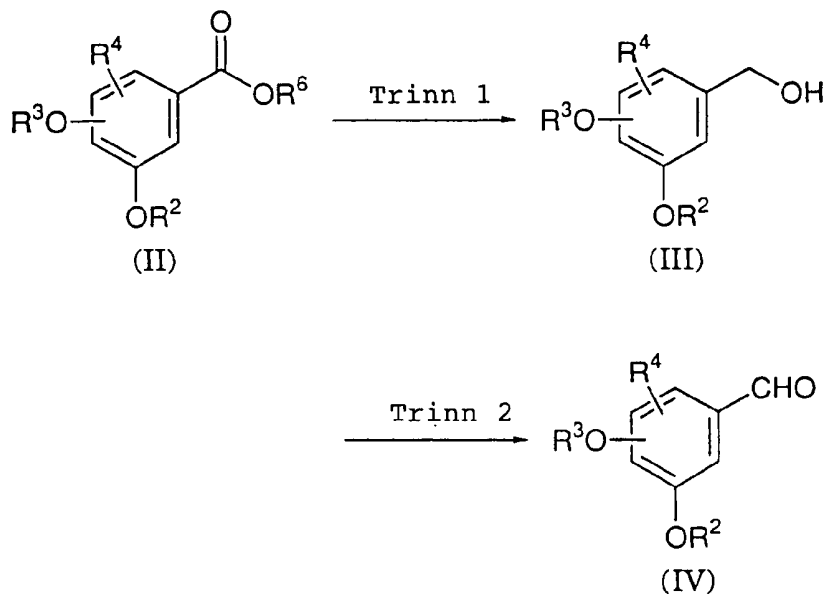
Foreliggende oppfinnelse blir beskrevet detaljert i det følgende.

Dersom de definerte gruppene, i fremgangsmåtene som er vist i det nedenstående, blir omdannet til uønskede grupper under fremgangsmåtebetingelsene eller ikke er egnet for å gjennomføre fremgangsmåtene, kan fremgangsmåtene raskt bli gjennomført ved å anvende måter som konvensjonelt blir anvendt innenfor organisk syntetisk kjemi, f.eks. en måte slik som beskyttelse eller avbeskyttelse av funksjonelle grupper, eller metoder slik som oksidasjon, reduksjon eller hydrolyse.

Forbindelse (IV) er kommersielt tilgjengelig, er rapportert i litteraturen, eller kan bli fremstilt i henhold til følgende reaksjonstrinn.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IV) - 1

Forbindelse (IV) kan bli fremstilt i henhold til følgende reaksjonstrinn fra karboksylsyre eller ester som er kommersielt tilgjengelig eller kjent fra litteraturen.



(I formlene representerer R^6 hydrogen, lavere alkyl eller aralkyl; og R^2 , R^3 og R^4 har samme betydninger som definert over).

I definisjonen av R^6 har lavere alkyl og aralkyl samme betydninger som definert over.

Trinn 1

Forbindelse (III) kan oppnås ved å behandle forbindelse (II) med et hydridreagens i et inert oppløsningsmiddel. Som hydridreagens kan 1 til 100 ekvivalenter av natriumborhydrid, litiumaluminiumhydrid, alan, boran, diisopropylaluminiumhydrid og lignende bli anvendt. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. dietyleter og tetrahydrofuran), aromatiske hydrokarboner (f.eks. toluen), alkoholer (f.eks. metanol og etanol), og lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom $-78^{\circ}C$ og kokepunktet av oppløsningsmidlet som blir benyttet i reaksjonen, og blir fullført i løpet av fra 0,1 time til 3 dager.

25

30

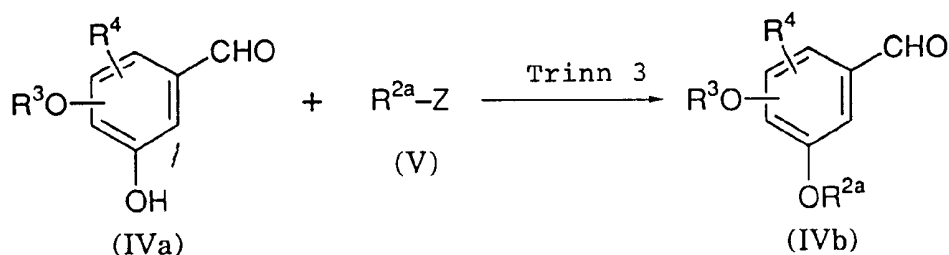
35

Trinn 2

Forbindelse (IV) kan oppnås ved å behandle forbindelse (III) med et oksidasjonsmiddel i et inert oppløsningsmiddel. Som oksidasjonsmiddel kan 1 til 50 ekvivalenter kromtrioksid, et
 5 pyridinkompleks eller saltsyrekompleks derav, kaliumdikromat, mangandioksid, 2,3-diklor-5,6-dicyanobenzoquinon, og lignende bli anvendt. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. aceton og N,N-dimetylformamid), halogenerte hydrokarboner (f.eks. diklormetan og kloroform),
 10 eddiksyre, svovelsyre, vann og lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom -10°C og kokepunktet av oppløsningsmidlet som benyttes i reaksjonen, og blir fullført i et tidsrom fra 0,1 til 150 timer.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IV) - 2

Forbindelse (IVb) som er forbindelse (IV) hvori R^2 er lavere alkyl kan alternativt fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn fra formaldehyd (IVa) som er forbindelse (IV),
 20 hvori R^2 er hydrogen, og kommersielt tilgjengelig eller kjent fra litteraturen.



30 (I formlene representerer R^{2a} lavere alkyl; Z representerer halogen; og R^3 og R^4 har samme betydninger som definert over).

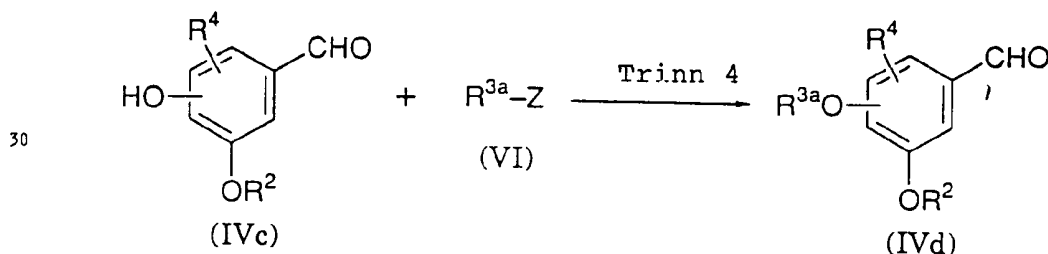
I definisjonen av R^{2a} har lavere alkyl samme betydning som
 35 definert over. I definisjonene av Z har halogen samme betydning som definert over.

Trinn 3

Forbindelse (IVb) kan oppnås ved å reagere forbindelse (IVa) med forbindelse (V) i nærvær av en base i et inert oppløsningsmiddel. Som base kan uorganiske baser som natriumhydroksid, kaliumkarbonat, natriumkarbonat og cesiumklorid, kvaternære ammoniumfluorider slik som tetra-n-butylammoniumfluorid, sekundære aminer som piperidin, pyrrolidin og morfolin, metallalkoksider som natriummetoksid og kalium tert-butoksid, metallamider som litiumdiisopropylamid, metallhydrider som natriumhydrid og dens lignende anvendes i en mengde fra 1 til 100 ekvivalenter. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. etylacetat, tetrahydrofuran, aceton og N,N-dimetylformamid), aromatiske hydrokarboner (f.eks. toluen), halogenerte hydrokarboner (f.eks. kloroform), alkoholer (f.eks. metanol og etanol), og lignende anvendes alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom -78°C og kokepunktet av det benyttede oppløsningsmidlet i reaksjon, og blir fullført i fra 0,1 time til 3 dager.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IV) - 3

Forbindelse (IVd) som er forbindelse (IV) hvori R^3 er lavere alkyl kan alternativt fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn fra aldehyd (IVc) som er kommersielt tilgjengelig eller kjent fra litteraturen.



(I formlene representerer R^{3a} lavere alkyl; og R^2 , R^4 og Z har samme betydninger som definert over).

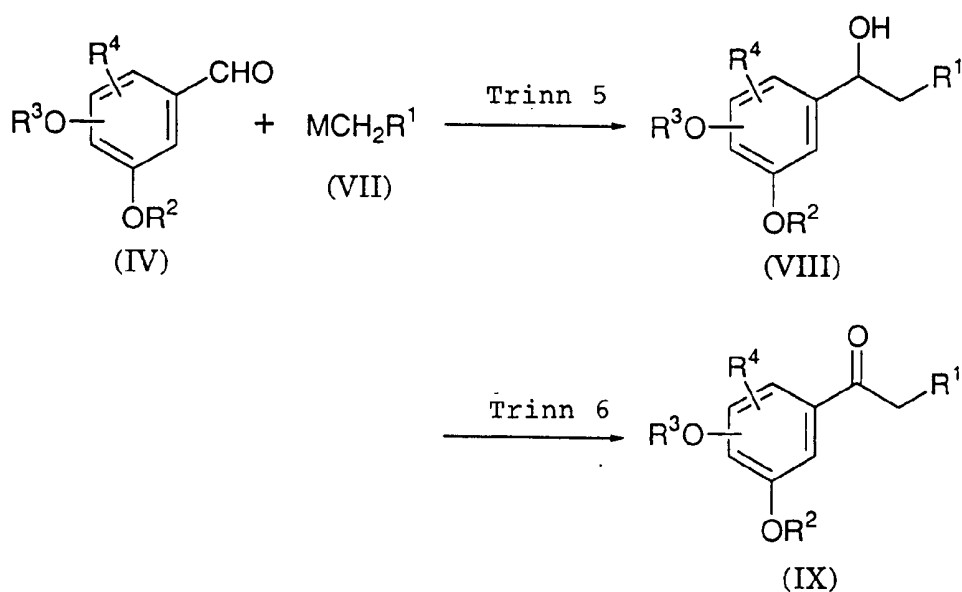
Trinn 4

Forbindelse (IVd) kan oppnås ved å reagere forbindelse (IVc) med forbindelse (VI) i henhold til samme metode som i trinn 3.

Forbindelse (IX) er kommersielt tilgjengelig, er beskrevet i litteraturen eller kan bli fremstilt ifølge følgende reaksjonstrinn.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IX) - 1

Forbindelse (IX) kan fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn.



(I formlene representerer M alkalimetall, jordalkalimetallhalogenid, eller ceriumdiklorid; og R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har samme betydninger som definert over).

I definisjonen av M betyr alkalimetallene litium, natrium, kalium, cesium eller lignende, og jordalkalimetallhalogenidene betyr magnesiumklorid, magnesiumbromid, magnesiumjodid eller lignende.

10 Trinn 5

Forbindelse (VIII) kan oppnås ved å reagere forbindelse (IV) med 1 til 2 ekvivalenter av forbindelse (VII) i et inert oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. dietyleter og tetrahydrofuran),
 15 aromatiske hydrokarboner (f.eks. toluen), og lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom -100°C og kokepunktet av det benyttede oppløsningsmidlet i reaksjonen, og blir fullført i et tidsrom fra 0,1 til 24 timer.

20

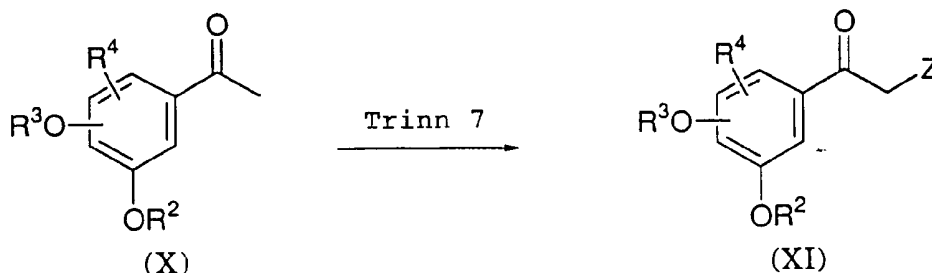
Trinn 6

Forbindelse (IX) kan bli oppnådd ved å behandle forbindelse (VIII) i henhold til samme metode som den i trinn 2.

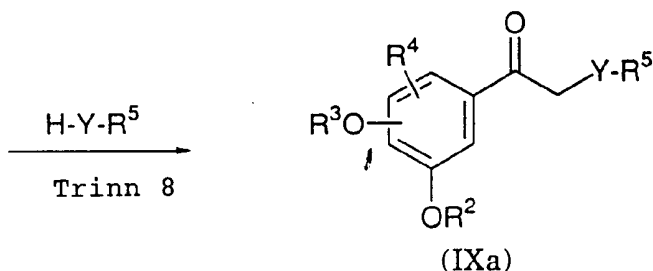
25 **Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IX) - 2**

Forbindelse (IXa) som er forbindelse (IX) hvori R^1 er YR^5 kan alternativt fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn.

30



35



(I formlene har R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y og Z samme betydninger som definert over).

Trinn 7

Forbindelse (XI) kan oppnås ved å behandle forbindelse (X) med et halogeneringsmiddel i et inert oppløsningsmiddel. Som halogeneringsmiddel kan 1 til 5 ekvivalenter pyrrolidon hydrotribromid, tetra-n-butylammoniumtribromid, brom og lignende bli anvendt. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. etylacetat og tetrahydrofuran), eddiksyre, vann og lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom 0°C og kokepunktet til det benyttede oppløsningsmidlet i reaksjonen, og blir gjennomført i fra 0,1 til 24 timer.

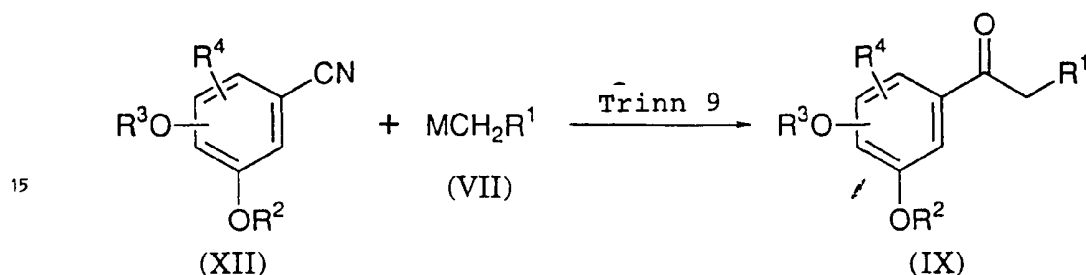
Trinn 8

Forbindelse (IXa) kan oppnås ved å reagere forbindelse (XI) med en forbindelse som er representert ved formel H-Y-R^5 i nærvær av en base i et inert oppløsningsmiddel. Som base kan uorganiske baser som kaliumkarbonat, natriumkarbonat, cesiumfluorid og natriumhydroksid, kvaternære ammoniumfluorider slik som tetra-n-butylammoniumfluorid, sekundære aminer som piperidin, pyrrolidin og morfolin, metallalkoksider som natriummetoksid og kalium-tert.butoksid, metallamider som litiumdiisopropylamid, metallhydrider som natriumhydrid og lignende bli anvendt i en mengde fra 1 til 10 ekvivalenter. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks.

etylacetat, tetrahydrofuran, og dimetylsulfoksid), aromatiske hydrokarboner (f.eks. toluen), halogenerte hydrokarboner (f.eks. kloroform) og lignende bli anvendt alene eller i kombiansjon. Reaksjonen blir gjennomført i en temperatur mellom -78°C og kokepunktet av oppløsningsmidlet som benyttes i reaksjonen, og blir gjennomført i fra 0,1 time til 1 dag.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IX) - 3

Forbindelse (IX) kan alternativt fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn.



20 (I formlene har R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og M samme betydninger som definert over).

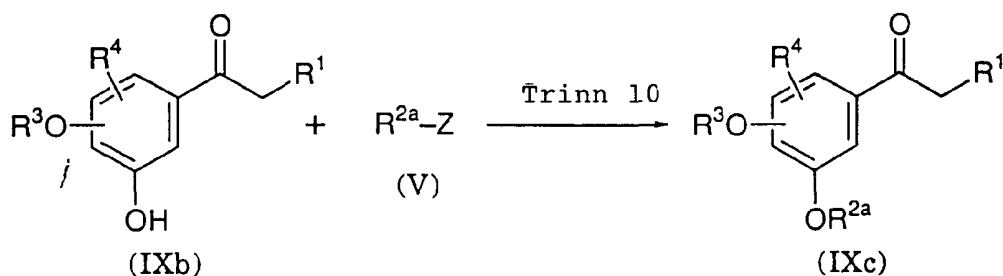
Trinn 9

Forbindelse (IX) kan oppnås ved å reagere forbindelse (XII) med 1 til 2 ekvivalenter av forbindelse (VII) i et inert oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. dietyleter og tetrahydrofuran), aromatiske hydrokarboner (f.eks. toluen), og lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom 0°C og kokepunktet av det benyttede oppløsningsmidlet i reaksjon, og blir gjennomført i fra 0,1 til 24 timer.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IX) - 4

35 Forbindelse (IXc) som er forbindelse (IX) hvori R^2 er lavere alkyl kan alternativt fremstilles i henhold til følgende

reaksjonstrinn av forbindelse (IXb) som er forbindelse (IX) hvori R^2 er hydrogen.



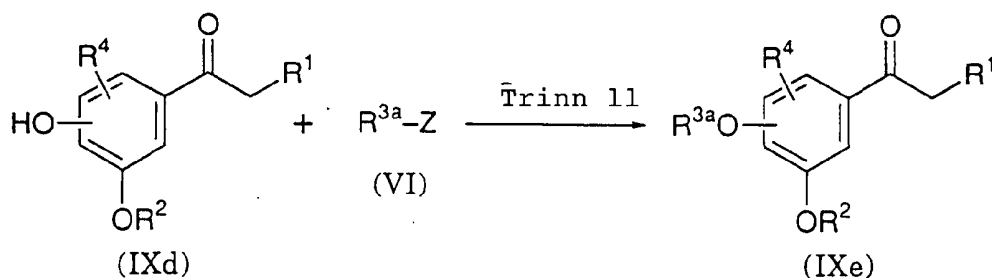
(I formlene har R^1 , R^{2a} , R^3 , R^4 og Z samme betydninger som definert over).

Trinn 10

Forbindelse (IXc) kan oppnås ved å reagere forbindelse (IXb) med forbindelse (V) i henhold til samme metode som i trinn 3.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IX) - 5

Forbindelse (IXe) som er forbindelse (IX), hvori R^3 er lavere alkyl kan alternativt fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn fra forbindelse (IXd) som er forbindelse (IX) hvori R^3 er hydrogen.



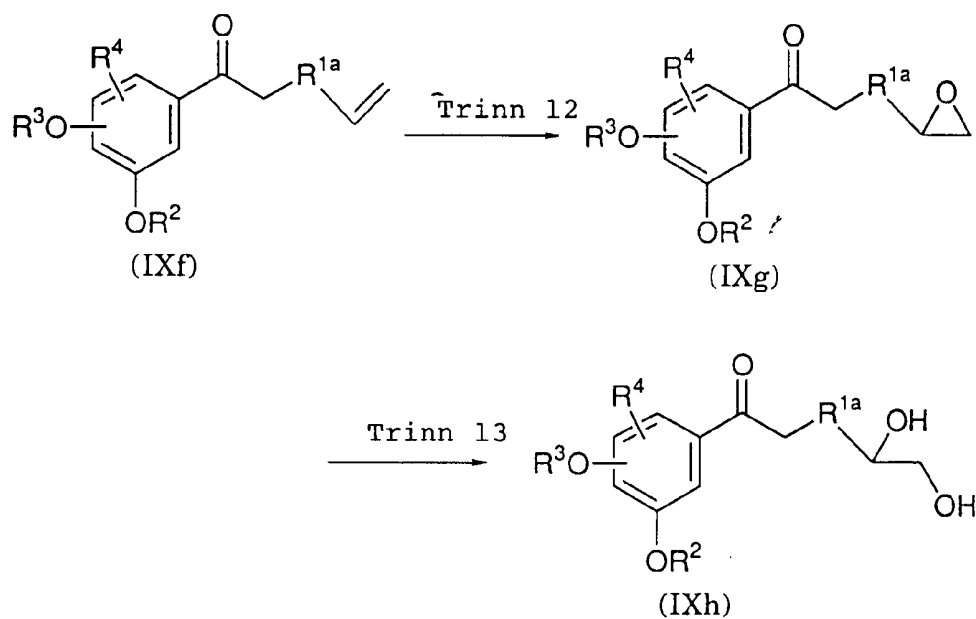
(I formlene har R^1 , R^2 , R^{3a} , R^4 og Z samme betydninger som definert over).

Trinn 11

Forbindelse (IXe kan oppnås ved å reagere forbindelse (IXd) med forbindelse (VI) i henhold til samme metode som i trinn 3.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IX) - 6

Forbindelse (IXh) som er forbindelse (IX) som har en 1,2-dihydroksietylgruppe som substituent for R^1 kan alternativt fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn fra forbindelse (IXf) som har en vinylgruppe som substituenten i R^1 .



[I formlene representerer R^{1a} substituert lavere alkyl eller YR^{5a} (der R^{5a} representerer substituert eller usubstituert lavere alkyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl, eller en substituert eller usubstituert cyklisk eterrest; og Y har samme betydning som definert over); og R^2 , R^3 og R^4 har samme betydninger som definert over].

I definisjonen av R^{1a} har substituert lavere alkyl samme betydning som definert over. I definisjonen av R^{5a} har substituert eller usubstituert lavere alkyl, substituert eller usubstituert aryl, substituert eller usubstituert heteroaryl og substituert eller usubstituert cyklisk eterrest hver samme betydning som definert over.

Trinn 12

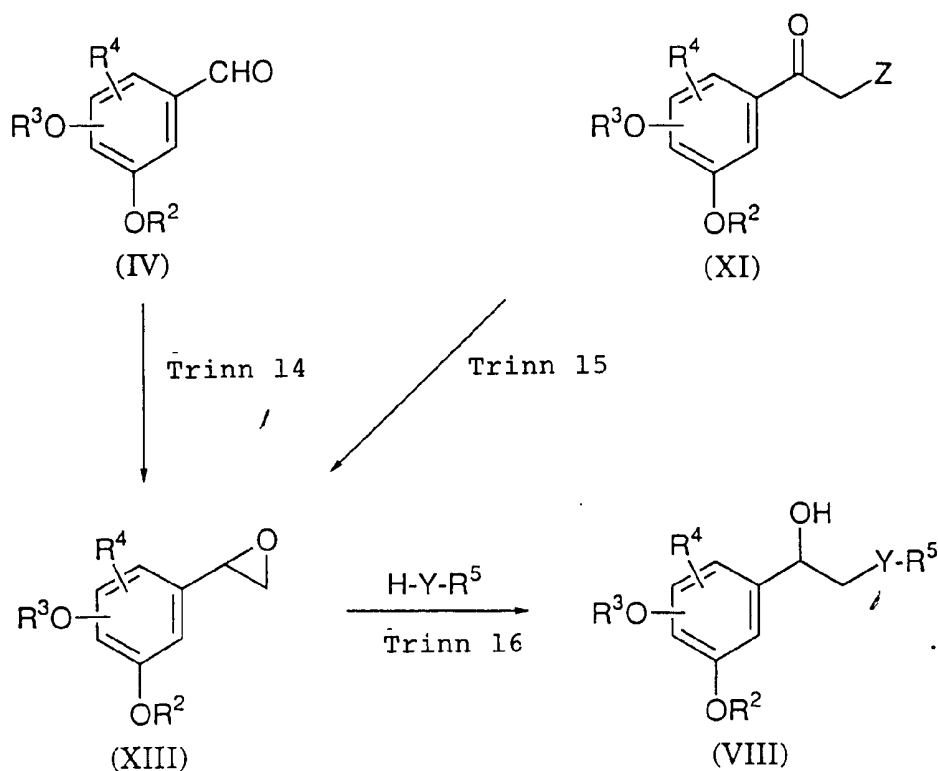
Forbindelse (IXg) som er forbindelse (IX) har en oksiranylgruppe som en substituent for R^1 kan oppnås ved å behandle forbindelse (IXf) med et oksidasjonsmiddel, om nødvendig i nærvær av en katalysator eller base, i et inert oppløsningsmiddel. Som oksidasjonsmiddel kan 1 til 10 ekvivalenter m-klorperbenzosyre, tert-betylhydroperoksid, hydrogenperoksid og lignende bli anvendt. Som katalysator kan det anvendes 0,1 til 10 ekvivalenter vanadiumacetylacetonat, titantetra-isopropoksid og lignende. Som base kan 1 til 10 ekvivalenter natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, natriumacetat og lignende anvendes. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. etylacetat og tetrahydrofuran), protiske oppløsningsmidler (f.eks. metanol), halogenerte hydrokarboner (f.eks. kloroform), eddiksyre, vann og lignende anvendes alene eller i kombinasjon. Reaksjonen gjennomføres ved en temperatur mellom -30°C og kokepunktet av oppløsningsmiddel som blir benyttet i reaksjonen, og fullføres i løpet av 0,1 til 72 timer.

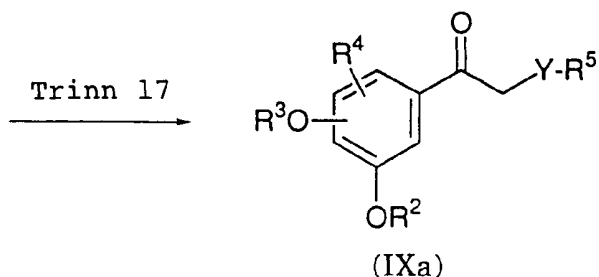
Trinn 13

Forbindelse (IXh) kan oppnås ved å behandle forbindelse (IXg) med et salt av en karboksylsyre eller en base i et inert oppløsningsmiddel. Som salt av en karboksylsyre kan 1 til 100 ekvivalenter natriumacetat, kaliumbenzoat og lignende bli anvendt. Som base kan 1 til 100 ekvivalenter natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, natriumacetat og lignende bli anvendt. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler, (f.eks. N,N-dimetylformamid, pyridin og tetrahydrofuran), protiske oppløsningsmidler (f.eks. metanol), vann og lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom 0°C og kokepunktet av det benyttede oppløsningsmidlet i reaksjon, og blir fullført i løpet av 0,1 til 72 timer.

Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (IX) - 7

Forbindelse (IXa) kan alternativt fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn fra forbindelse (IV) eller forbindelse (XI).





(I formlene har R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y og Z samme betydninger som definert over).

Trinn 14

Forbindelse (XIII) kan oppnås ved å reagere forbindelse (IV) med trimetylsulfoksoniumjodid i henhold til samme metode som den i trinn 8.

Trinn 15

Forbindelse (XIII) kan oppnås ved å behandle forbindelse (XI) i henhold til samme metode som i trinn 1 eller ved tilsetning av en base deretter og reagere den resulterende blandingen med et inert oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 0°C og kokepunktet av oppløsningsmidlet som benyttes i reaksjonen i 1 til 24 timer. Som base kan 1 til 10 ekvivalenter natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, natriumacetat og lignende bli anvendt. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. dietyleter og tetrahydrofuran), aromatiske hydrokarboner (f.eks. toluen), alkoholer (f.eks. metanol og etanol), vann og lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon.

Trinn 16

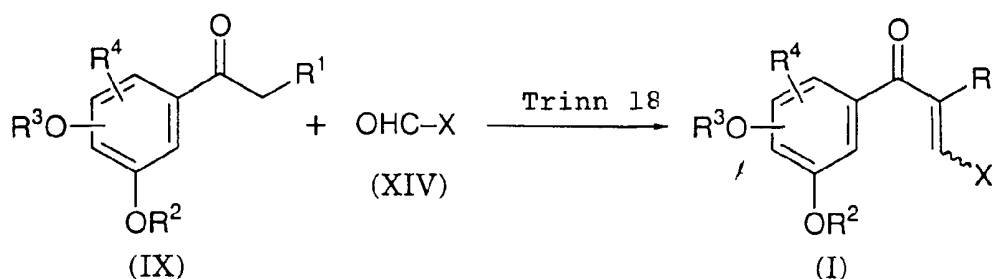
Forbindelse (VIII) kan oppnås ved å reagere forbindelse (XIII) med forbindelse H-Y-R^5 i henhold til samme metode som i trinn 8.

Trinn 17

Forbindelse (IXa) kan oppnås ved å behandle forbindelse (VIII) i henhold til samme metode som i trinn 2.

5 **Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (I) - 1**

Forbindelse (I) kan fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn fra forbindelse (IX) og forbindelse (XIV).



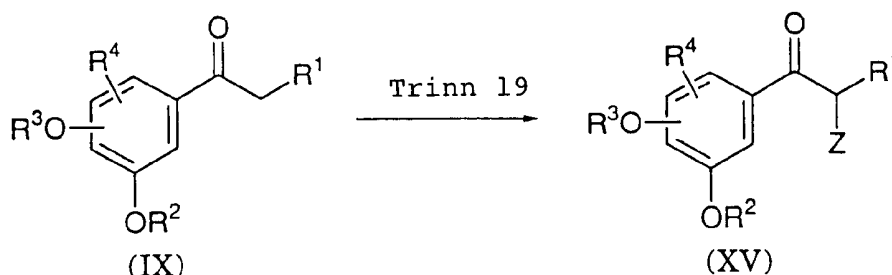
(I) formlene har R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og X samme betydninger som definert over).

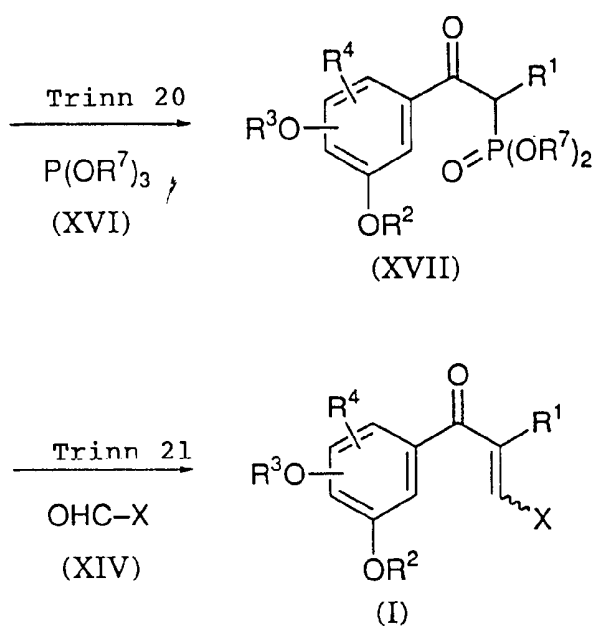
20 **Trinn 18**

Forbindelse (I) kan oppnås ved å reagere forbindelse (IX) med forbindelse (XIV) i henhold til samme metode som som den i trinn 3.

25 **Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (I) - 2**

Forbindelse (I) kan alternativt fremstilles i henhold til følgende reaksjonstrinn.





20

(I) formlene representerer R^7 lavere alkyl; og R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X og Z har samme betydninger som definert over).

25

I definisjonen av R^7 har lavere alkyl samme betydninger som definert over.

Trinn 19

Forbindelse (XV) kan oppnås ved å behandle forbindelse (IX) i henhold til samme metode som den i trinn 7.

Trinn 20

30

Forbindelse (XVII) kan oppnås ved å reagere forbindelse (XV) med 1 til 10 ekvivalenter av forbindelse (XVI) i et inert oppløsningsmiddel eller uten et oppløsningsmiddel. Som

35

oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. etylacetat, tetrahydrofuran, toluen, benzen og N,N-dimetylformamid), protiske oppløsningsmidler (f.eks. metanol), og

lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom 0°C og 200°C, og blir fullført i løpet av 0,5 til 100 timer.

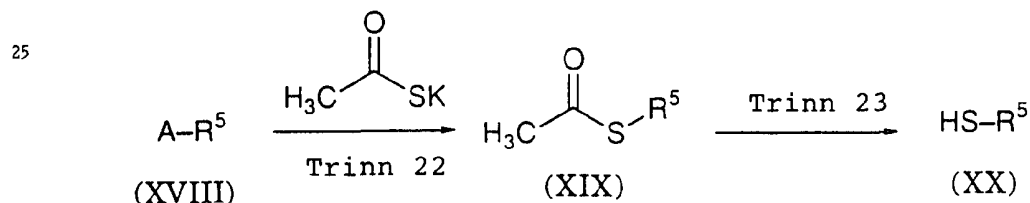
5 Trinn 21

Forbindelse (I) kan oppnås ved å reagere forbindelse (XVII) med forbindelse (XIV) i henhold til samme metode som den i trinn 3.

10 Noen forbindelser (I) som oppnås på denne måten kan også anvendes som et mellomprodukt for å fremstille nye derivater (I) ved å utsette dem for oksidasjon, reduksjon, alkylering, acylering eller lignende.

15 Forbindelse (XIV) er kommersielt tilgjengelig, er beskrevet i litteraturen (W095/14003), eller kan fremstilles på enkel måte i henhold til reaksjonstrinnene som er rapportert i litteraturen.

20 HS-R⁵ som er utgangsförbindelse H-Y-R⁵ hvori Y er S og er kommersielt tilgjengelig, er rapportert i litteraturen eller kan bli fremstilt i henhold til følgende reaksjonstrinn.



30

(I formlene representerer A halogen, trifluormetansulfonyl-oksi, metansulfonyloksi, benzensulfonyloksi eller toluensulfonyloksi; og R⁵ har samme betydning som definert over).

35

I definisjonen av A har halogenet samme betydning som definert over.

Trinn 22

Forbindelse (XIX) kan oppnås ved å reagere forbindelse (XVIII) med 1 til 50 ekvivalenter kaliumtioacetat i et inert oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. N,N-dimetylformamid, N-metylpyrrolidon, dimetylsulfoksid, pyridin og tetrahydrofuran), protiske oppløsningsmidler (f.eks. metanol), vann og lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom 0°C og kokepunktet av oppløsningsmidlet som blir benyttet i reaksjonen og blir gjennomført i løpet av 0,1 til 72 timer.

Trinn 23

Forbindelse (XX) kan oppnås ved å behandle forbindelse (XIX) med en base i et inert oppløsningsmiddel eller uten et oppløsningsmiddel. Som base, kan uorganiske baser som natriumbikarbonat, kaliumkarbonat, natriumacetat og natriumhydroksid, aminer som piperidin, pyrrolidin og morfolin, og lignende bli anvendt i en mengde fra 1 til 100 ekvivalenter. Som oppløsningsmiddel kan aprotiske oppløsningsmidler (f.eks. N,N-dimetylformamid, pyridin og tetrahydrofuran), protiske oppløsningsmidler (f.eks. metanol), vann og lignende bli anvendt alene eller i kombinasjon. Reaksjonen blir gjennomført ved en temperatur mellom 0°C og kokepunktet for det benyttede oppløsningsmidlet i reaksjon, og blir fullført i løpet av 0,1 til 72 timer.

Mellomproduktene og de ønskede forbindelsene i fremgangsmåtene som er beskrevet over kan isoleres og renses ved rensemetodene som konvensjonelt anvendes innenfor organisk syntetisk kjemi, f.eks. filtrering, ekstraksjon, vasking, tørking, konsentrasjon, rekrySTALLISERING og forskjellige typer av kromatografi. Mellomproduktene kan også være gjenstand for etterfølgende reaksjon uten isolering.

I det tilfelle der et salt av forbindelse (I) er ønsket og det fremstilles i form av det ønskede salt, kan være

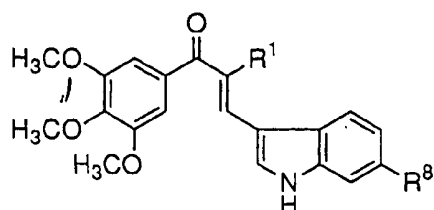
gjenstand for rensing slik den er. I det tilfelle der forbindelse (I) fremstilles i fri form og dens salt er ønsket, oppløses eller suspenderes forbindelse (I) i et egnet organisk oppløsningsmiddel, fulgt av tilsetning av en syre eller base for å danne et salt ved en konvensjonell metode.

Forbindelsene (I) kan eksistere i formen av E/Z-geometriske isomerer, og foreliggende oppfinnelse dekker alle isomerer som innbefatter disse geometriske isomerene og blandinger av disse. I det tilfelle der forbindelse (I) blir oppnådd i en E/Z-blanding, og separasjon av E/Z-isomere er ønskelig, kan de bli isolert og rensset ved fraksjoneringsmetoder, f.eks. fraksjonell krystallisasjon, fraksjonell utfelling, fraksjonell oppløsning eller lignende.

Forbindelser (I) og farmasøytisk akseptable salter av disse kan være i form av addukter med vann eller forskjellige oppløsningsmidler, som også er innenfor rekkevidden av foreliggende oppfinnelse.

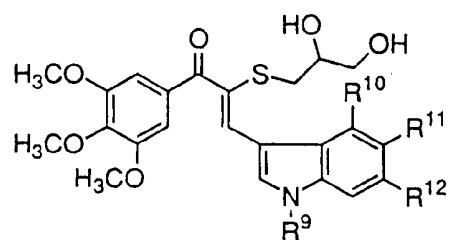
Eksempler på forbindelsene (I) oppnådd i fremgangsmåter som er beskrevet over er illustrert i tabell 1.

Tabell 1-1



Forbindelse nr.	R ¹	R ⁸
1	OCH ₃	H
2	OCH ₂ CH ₃	H
3	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H
4	OCH(CH ₃) ₂	H
5	O(CH ₂) ₂ Si(CH ₃) ₃	H
6	O(CH ₂) ₃ Si(CH ₃) ₃	H
7		H
8		H
9	SCH ₃	H
10	S(CH ₂) ₂ Si(CH ₃) ₃	H
11		H
12	S(CH ₂) ₂ OH	H
13	S(CH ₂) ₂ OH	CH ₃
14		CH ₃
15	SCH ₂ CO ₂ H	H
16	SCH ₂ CO ₂ CH ₃	H
17	S(CH ₂) ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	H
18	S(CH ₂) ₄ OC ₆ H ₅	H
19	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H
20	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CH ₃

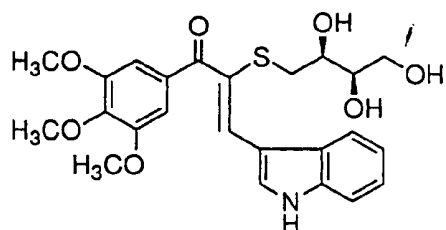
Tabell 1-2



Forb.nr.	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
21	H	H	H	H
22	CH ₃	H	H	H
23	H	CH ₃	H	H
24	H	Cl	H	H
25	H	H	CH ₃	H
26	H	H	Cl	H
27	H	H	F	H
28	H	H	H	CH ₃
29	H	H	H	CH ₂ CH ₃
30	H	H	H	CH(CH ₃) ₂
31	H	H	H	Cl
32	H	H	H	F
33	H	H	H	NHCOCH ₃
34	CH ₃	H	H	NHCOCH ₃

Tabell 1-3

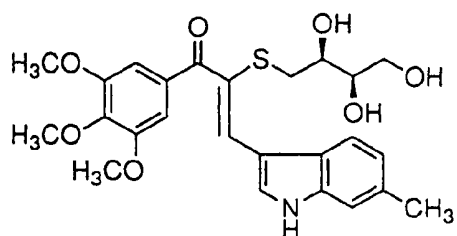
5



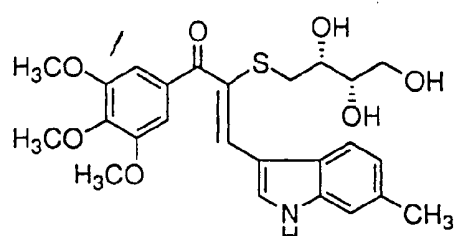
10

Forbindelse 35

15

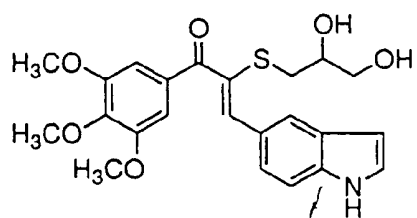


Forbindelse 36



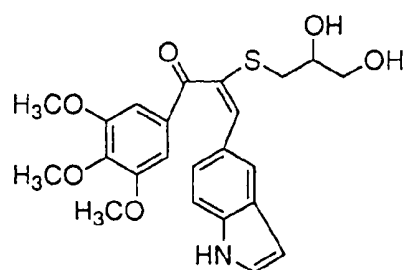
Forbindelse 37

20



2

Forbindelse 38a



Forbindelse 38b

30

35

De farmakologiske aktivitetene av forbindelsene (I) er vist i detalj under ved testeksempler.

Testeksempel 1: HeLa S₃ celleveksthemmingstest

5 0,1 ml HeLa S₃ celler som hadde blitt preparert til 3×10^4 celler/ml ved å anvende et medium som besto av MEM medium, 10% føtalbovinserum og 2 mM glutamin ble fordelt i hver brønn av 96 brønners mikrotiterplater.

10 HeLa S₃ ble dyrket ved 37°C over natten i en CO₂ inkubator, hver 0,05 ml av testforbindelsene som hadde blitt passende fortynnet med dyrkningsoppløsningen ble tilsatt til dette, og blandingen ble dyrket ved 37°C i 72 timer i en CO₂-inkubator. Supernatanten ble fjernet, hver 0,1 ml av dyrkningsoppløsningen
15 inneholdende 0,02% nøytral rød ble tilsatt resten, blandingen inkubert ved 37°C i 1 time i CO₂ inkubator, og cellene ble farget. Supernatanten ble fjernet og resten ble vasket en gang med fysikalsk saltvann. Deretter ble pigmentet ekstrahert med 0,01 N saltsyre/30% etanol og absorbans ved
20 550 nm ble målt ved hjelp av en mikroplateleser. En konsentrasjon av testforbindelsen (IC₅₀) der veksten av cellen er hemmet med 50% ble beregnet ved å sammenligne absorbans av ikke-behandlede celler og den til celler behandlet med en forhåndsbestemt konsentrasjon av testforbindelse.

25

Resultatene er vist i tabell 2.

30

35

Tabell 2

	Forbindelsenr.	IC ₅₀ (72 timer, nM)
	1	2,4
5	2	2,5
	3	13
	4	3,7
	7	68
	8	62
10	9	2,2
	13	2,5
	16	4,7
	19	2,1
	20	5,6
15	21	4,8
	22	20
	23	19
	24	15
	27	6,3
20	28	6,3
	29	18
	31	7,2
	32	5,9
	35	4,4
25	36	5,3
	37	7,1

Testeksempel 2: Effekt på P388 ascitestumor

Eksperimenter ble gjennomført ved å anvende grupper av 6
 ukers gamle CDF₁-hannmus, hver gruppe besto av 5 mus. 10⁶
 celler P388 mus leukemi ble implantert i abdominalhulrommet
 til musen. En testforbindelse ble tilstrekkelig fuktet ved
 tilsetning av 10 µl Tween 80 relativt til 1 mg av prøven, og
 0,3% CMC (natriumkarboksimeetylcellulose) oppløsning ble
 deretter tilsatt testforbindelsen for å danne en suspensjon.
 Resulterende suspensjon ble administrert en gang i løpet av
 24 timer etter implantasjon av tumor, eller gjentatt i

etterfølgende 5 dager fra 24 timer etter implantasjon av tumoren. Gjennomsnittlig overlevelsesdag (T) i gruppen ble beregnet fra overlevelsesdager av de respektive mus i gruppen administrert med testforbindelse ved hver dose. På den annen side ble gjennomsnittlig overlevelsesdag (C) fra en gruppe som ikke ble administrert målt, og øket levetid [ILS (%)] ble beregnet i henhold til følgende ligning:

$$[(T - C)/C] \times 100 (\%)$$

Resultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3

15	Forbindelsenr.	ILS (%) [dose (mg/kg)]	
		Fem etterfølgende adm.	Enkel adm.
	1	50 (5,0)	67 (25)
	2	35 (10)	34 (50)
	3	41 (13)	25 (50)
	8	31 (50)	49 (200)
20	9	33 (5,0)	18 (13)
	10	73 (100)	16 (100)
	11	47 (25)	38 (50)
	12	52 (20)	20 (50)
	13	67 (5,0)	40 (25)
25	21	74 (10)	48 (50)
	27	99 (20)	65 (50)
	28	54 (10)	24 (13)
	31	70 (20)	52 (50)

Testeksempel 3: Effekt mot forsinket type hypersensitivitet fotputereaksjon

BALB/c-hannmus (8 uker gamle, Charles River Japan Inc.) ble immunisert ved intradermal injeksjon i dorsalf flanken med 100 µl 10 mM 2,4,6-trinitrobenzensulfonsyre (TNBS) i saltoppløsning. 5 mus ble anvendt i hver gruppe, dvs. kontrollgruppe [0,5% metylcellulose inneholdende 10% dimetylsulfoksid (DMSO)-administrert gruppe], cyklosporin A (Sandoz)-admini-

strert gruppe og testforbindelse-administrert gruppe hvori en forhåndsbestemt konsentrasjon av testforbindelse suspendert i 0,5% metylcellulose inneholdende 10% DMSO ble administrert. Hver av cyklosporin A og testforbindelse ble administrert intraperitonealt 30 minutter og en gang pr. dag i 4 dager etter immunisering. 50 µl 10 mM TNBS ble intradermalt injisert som et utfordrende antigen 5 dager etter immunisering når antigen-sensitisering var utviklet. Tykkelsen på fotputene av hvert dyr i hver dose av testforbindelse-administrert gruppe ble målt med en dobbel tykkelse 18 timer etter antigenutfordring, og verdien av forskjellen i tykkelse mellom venstre og høyre fotputer (T) ble bestemt. På den annen side ble tykkelsen av begge fotputene i kontrollgruppen målt, og verdien på forskjellen i tykkelsen mellom venstre og høyre fotpute (C) ble bestemt. Undertrykkingshastigheten i fotputereaksjon ble beregnet som $[(C - T)/C] \times 100$.

Resultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4

Forbindelse nr.	Undertrykkingshastighet (%) [Dose(mg/kg x 5)]
21	8,5 (3,0)
69	(10)
Cyklosporin A	89 (30)

Testeksempel 4: Effekt mot anti-trinitrofenol (TNP) anti-stoffproduksjon

Mus som ble anvendt for effekt mot forsinket typer hypersensitivitet fotputereaksjon ble blodtappet, sera ble separert ved sentrifugering ved 3000 rpm ved 4°C i 10 minutter, og deretter ble anti-TNP-antistofftiter målt. Måling av anti-TNP-antistoff, enzym-bundet immunosorbentanalyse (ELISA). 96 brønners mikrotiterplater for ELISA (NUNC Inc.) ble belagt med TNP-BSA ble preparert i henhold til metoden til Schmitt-Verhulst, et al. [Journal of Experimental Medicine, 147, 352

(1978)] og etter belegging, ble dyrkningssupernatanten tilsatt og blandingen ble reagert. Peroksidasemerket anti-mus IgG+IgA+IgM (American Qualex International, Inc.) ble tilsatt og bundet til anti-TNP-antistoff i dyrkningssupernatant som ble bundet til platen. Ortofenylendiamin (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) oppløsning inneholdende hydrogenperoksid (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) ble tilsatt og enzymreaksjon startet. Etter tilstrekkelig fargedannelse, ble fargingsreaksjonen stoppet ved tilsetning av 10% sulfonsyre (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) og absorbans ved 490 nm ble målt ved en immunoleser (Intermed Japan, NJ-2000).

Resultatene er vist i tabell 5. Undertrykkingshastigheten av anti-TNP-antistoffproduksjon med testforbindelsen ble beregnet i henhold til følgende ligning.

$$\text{Undertrykkingsstørrelse (\%)} = \frac{(\text{Absorbans i kontrollgruppe} - \text{absorbans i testgruppe})}{\text{Absorbans i kontrollgruppe}} \times 100$$

Tabell 5

Forbindelse nr.	Undertrykkingsstørrelse (%)
	[Dose (mg/kg x 5)]
21	15 (3,0)
	57 (10)
Cyklosporin A	39 (30)

Testeksempel 5: T-celleproliferasjonshemmingstest ved å anvende museblandet lymfocytreaksjon (MLR)

Milt ble sterilt fjernet fra C3H/He-mus og enkel celleduspensjon ble preparert. Denne suspensjonen ble bestrålet med 2000R røntgen og justert til 8×10^6 celler/ml. 50 μ l lymfodeceller av BALB/c-mus (inneholdende 2×10^5 celler), 50 μ l røntgenbestrålt milt celleduspensjon av C3H/He-mus (inneholdende 4×10^5 celler), og 50 μ l bestemt konsentrert av testforbindelsesoppløsningen ble tilsatt hver brønn av 96 brønners mikrotiterplater og dyrket ved 37°C i 72 timer i CO₂-inkubatoren. 8 timer før slutt av dyrkingen, ble [³H]-tymidin (1,85 KBq) tilsatt. På slutten av dyrkingen ble

celler oppfanget på filterpapir ved hjelp av cellehøster og tørket. Toluentypescintillator ble tilsatt og radioaktivitet av [^3H]-tymidin inkorporert i cellene ble målt ved væskescintillasjonsteller.

Resultatene er vist i tabell 6. Undertrykkingsstørrelsen av T-celleproliferasjon ble beregnet i henhold til følgende ligning.

Undertrykkingsstørrelse (%) =

$$\frac{(\text{Radioaktivitet i kontrollgruppe}) - (\text{radioaktivitet i testgruppe})}{(\text{Radioaktivitet i kontrollgruppe}) - (\text{radioaktivitet i røntgenbestrålt } \bar{\text{C}}3\text{H/He}^- + \text{radioaktivitet i Balb/c})} \times 100$$

Tabell 6

Forbindelse nr.	Undertrykkingshastighet (%) [Konsentrasjon (M)]
21	107 (10^{-7})
	106 (10^{-8})
	7,8 (10^{-9})

Forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse er nyttig som antitumormidler, immunsuppressive midler og terapeutiske midler for en autoimmun sykdom, og kan anvendes som de er eller i forskjellige administrasjonsformer. Når forbindelsene (I) f.eks. anvendes som injeksjoner, kan forbindelsene (I) oppløses i et fortynningsmiddel som konvensjonelt anvendes innenfor dette feltet, slik som fysiologisk saltvann, glukoseinjeksjoner, laktoseinjeksjoner, mannitolinjeksjoner eller lignende, fryse-tørket på basis av Japanese Pharmacopoeia, eller blandes med natriumklorid for å danne pulverinjeksjoner. Disse injeksjonene kan inneholde et hjelpestoff slik som polyetylenglykol, HCO-60 (overflateaktivt middel; fremstilt av Nikko Chemical Co., Ltd.), eller lignende; og en bærer slik som etanol og/eller liposom, cyklodekstrin eller lignende. Selv om injeksjonene generelt er gjenstand for intravenøs administrasjon, kan de også være

gjenstand for arteriell administrasjon, intra-abdominal administrasjon eller intratorakal administrasjon.

5 Når forbindelsene (I) blir blandet med passende eksipienser, disintegratorer, bindemidler, smøremidler, og lignende og dannet til tabletter, granuler, pulvere, sirup eller lignende ved en konvensjonell metode, kan forbindelsene også anvendes som orale midler. Forbindelsene (I) kan blandes med bærere som konvensjonelt anvendes og dannes ved en konvensjonell
10 metode, til suppositorier som kan administreres til rektum.

Dosen varierer avhengig av administreringsmåte, type av forbindelse (I), alder og tilstand hos en pasient, etc., og administrasjonsskjema kan bli endret i henhold til tilstanden
15 hos pasienten eller dosen. Administrasjonen kan f.eks. bli laget ved en dose fra 0,01 til 100 mg/kg en gang i uken eller en gang hver tredje uke.

Ifølge oppfinnelsen er det også tilveiebrakt et farmasøytisk
20 preparat, som er kjennetegnet ved at det inneholder forbindelsen (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Videre er det tilveiebrakt en forbindelse for bruk som terapeutikum, og denne forbindelsen er kjennetegnet ved at
25 den har formel (I).

Sluttelig tilveiebringer forbindelsen anvendelse av forbindelse (I) til fremstilling av et legemiddel som har anti-tumorstyrking, immunsuppresiv aktivitet, og for bruk til
30 behandling av en autoimmunsykdom.

Referanseeksempler og eksempler blir beskrevet i det etterfølgende.

35 De fysikalsk-kjemiske data for hver forbindelse ble målt ved hjelp av følgende apparatur.

¹H-NMR: Nihon Denshi JNM-GX270 (270 MHz)

Hitachi R-90H (90 MHz)

MS: Nihon Denshi JSM-D300

Elementæranalyse: Perkin Elmer 2400 CHN Analyzer.

5

Referanseeksempel 1

2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa)

3',4',5'-trimetoksiacetofenon (15,0 g) og pyrrolidonhydrotri-
bromid (35,39 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (225 ml),
etterfulgt av omrøring ved 40°C i 1 time. Reaksjonsoppløsning-
gen ble avkjølt til romtemperatur, utfelte krystaller ble
filtrert av, og filtratet ble konsentrert under redusert
trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi, og
de oppnådde råe krystallene ble vasket med heksan (100 ml)
for å gi 2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse
XIa, 12,20 g).

15

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 3,92 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 4,41 (s,
2H), 7,24 (s, 2H)

20

EI-MS m/z = 288, 290 (M⁺).

Elementæranalyse: C₁₁H₁₃BrO₄

Beregnet (%): C, 45,70; H, 4,53

Funnet (%): C, 45,61; H 4,30.

25

Referanseeksempel 2

3',4',5'-trimetoksistyrenoksid (forbindelse (XIIIa))

2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 10,00
g) oppnådd i referanseeksempel 1 ble oppløst i metanol (350
ml) og natriumborhydrid (1,31 g) ble tilsatt til dette,
etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1,5 timer.
Natriumborhydrid (1,38 g) ble tilsatt reaksjonsoppløsningen
og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 0,5 timer.
Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og
resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi
3',4',5'-trimetoksistyrenoksid (forbindelse XIIIa, 4,95 g).

35

^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 2,74 (dd, $J=5,5$, 2,4Hz, 1H), 3,14 (dd, $J=5,5$, 4,3Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,86 (s, 9H), 6,51 (s, 2H).

EI-MS m/z = 210 (M^+).

5

Referanseeksempel 3

3',4',5'-trimetoksistyrenoksid (forbindelse XIIIa)

3,4,5-trimetoksibenzaldehyd (1,84 g) og trimetylsulfoksonium-jodid (2,28 g) ble oppløst i dimetylsulfoksid (18 ml) og
10 natriumhydrid (414,4 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen var gjenstand for fordeling mellom etylacetat og vann, og det organiske laget ble suksessivt vasket med vann og en mettett saltoppløsning og tørket over vannfri natriumsulfat. Det
15 organiske oppløsningsmidlet ble inndampet under redusert trykk og ga 3',4',5'-trimetoksistyrenoksid (forbindelse XIIIa, 1,30 g).

Referanseeksempel 4

20 2-metoksi-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-1)
3',4',5'-trimetoksistyrenoksid (forbindelse XIIIa, 700,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 2 ble oppløst i metanol (100 ml), og natriummetoksid (0,90 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 6 timer. Reaksjons-
25 oppløsningen ble fordelt mellom kloroform og vann, og det organiske laget ble vasket med vann, tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i aceton (29 ml), og Jones' reagens (1,5 ml) ble tilsatt til dette under isavkjøling, etterfulgt av omrøring i
30 30 minutter. 2-propanol (1,5 ml) ble tilsatt til reaksjonsoppløsningen, og oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk, etterfulgt av fordeling mellom etylacetat og vann. Det organiske laget ble i rekkefølge vasket med vann og en mettett saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert
35 under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi og ga 2-metoksi-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-1, 363,2 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 3,51 (s, 3H), 3,92 (s, 9H), 4,65 (s, 2H), 7,21 (s, 2H).

EI-MS m/z = 240 (M^+).

5

Referanseeksempel 5

2-etoksi-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX - 2)
3',4',5'-trimetoksistyrenoksid (forbindelse XIIIa, 1,00 g)
opnådd i referanseeksempel 2 ble oppløst i etanol (14 ml) og
kalium tert-butoksid (1,07 g) ble tilsatt til dette, fulgt av
oppvarming under tilbakestrømming i 1 time. Reaksjons-
oppløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann og det
organiske laget ble vasket med vann, tørket over vannfri
magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten
ble oppløst i aceton (33 ml) og Jones' reagens (1,7 ml) ble
tilsatt dette under isavkjøling, etterfulgt av omrøring i 30
minutter. 2-propanol (1,7 ml) ble tilsatt reaksjonsoppløsningen
og oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk,
etterfulgt av fordeling mellom etylacetat og vann. Det
organiske laget ble suksessivt vasket med vann og en mettet
saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert
under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagel-
kolonnekromatografi og ga 2-etoksi-3',4',5'-trimetoksiacetofenon
(forbindelse IX-2, 615,0 mg).

25

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 3H), 3,68 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,91 (s, 9H), 4,64 (s, 2H), 7,28 (s, 2H).

EI-MS m/z = 254 (M^+)

Referanseeksempel 6

3',4',5'-trimetoksi-2-propyloksiacetofenon (forbindelse IX-3)
Hovedsakelig samme prosedyre som i referanseeksempel 5 ble
gjentatt ved å anvende 3',4',5'-trimetoksistyrenoksid
(forbindelse XIIIa, 1,00 g) opnådd i referanseeksempel 2 og
1-propanol (17,8 ml) for å gi 3',4',5'-trimetoksi-2-propyloksiacetofenon
(forbindelse IX-3, 615,0 mg).

35

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (t, $J=6,9\text{Hz}$, 3H), 1,64 (m, 2H), 3,53 (q, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 3,91 (s, 9H), 4,65 (s, 2H), 7,26 (s, 2H).

FAB-MS m/z = 269 (M^++1).

5

Referanseeksempel 7

2-isopropoksi-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-4)

10 Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i referanseeksempel 5 ble gjentatt ved å anvende 3',4',5'-trimetoksistyrenoksid (forbindelse XIIIa, 1,00 g) oppnådd i referanseeksempel 2 og 2-propanol (18,2 ml) for å gi 2-isopropyloksi-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-4, 548,9 mg).

15 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (d, $J=7,0\text{Hz}$, 6H), 3,68 (m, 1H), 3,91 (s, 9H), 4,67 (s, 2H), 7,25 (s, 2H).

EI-MS m/z = 268 (M^+).

Referanseeksempel 8

20 3',4',5'-trimetoksi-2-(2-trimetylsilyletoksi)acetofenon (forbindelse IX-5).

Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i referanseeksempel 5 ble gjentatt ved å anvende 3',4',5'-trimetoksistyrenoksid (forbindelse XIIIa, 1,05 g) oppnådd i referanseeksempel 2 og 25 2-trimetylsilyletanol (35,8 ml) for å gi 3',4',5'-trimetoksi-2-(2-trimetylsilyletoksi)acetofenon (forbindelse IX-5, 825,0 mg).

30 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0,02 (s, 9H), 1,04 (t, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 3,66 (t, $J=8,5\text{Hz}$, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 7,24 (s, 2H).

EI-MS m/z = 326 (M^+).

35

Referanseeksempel 9

3',4',5'-trimetoksi-2-(3-trimetylsilylpropyloksi)acetofenon
(forbindelse IX-6)

Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i referanseeksempel 5
ble gjentatt ved å anvende 3',4',5'-trimetoksistyrenoksid
(forbindelse XIIIa, 1,00 g) oppnådd i referanseeksempel 2 og
3-trimetylsilylpropanol (18,9 ml) for å gi 3',4',5'-trimet-
oksi-2-(3-trimetylsilylpropyloksi)acetofenon (forbindelse IX-
6, 948,4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 0,00 (s, 9H), 0,53 (m, 2H), 1,68 (m,
2H), 3,53 (t, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 3,92 (s, 9H), 4,67 (s, 2H), 7,27
(s, 2H).

FAB-MS m/z = 341 (M^++1)

Referanseeksempel 10

3',4',5'-trimetoksi-2-(2-metylphenoksi)acetofenon (forbindelse
IX-7)

2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindels XIa, 1,45 g)
oppnådd i referanseeksempel 1 og 2-metylphenol (648,0 mg) ble
oppløst i tetrahydrofuran (50 ml) og en 2N vandig oppløsning
natriumhydroksid (3,0 ml) ble tilsatt til dette, etterfulgt
av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen
ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske laget
ble suksessivt vasket med vann og en mettet saltoppløsning,
tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under
reduert trykk. Resten ble rensed ved silikagelkolonne-
kromatografi og ga 3',4',5'-trimetoksi-2-(2-metylphenoksi)-
acetofenon (forbindelse IX-7, 0,69 g).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 3,93 (s,
3H), 5,20 (s, 2H), 6,76 (dd, $J=6,9$, 2,0Hz, 1H), 6,93 (dd,
 $J=6,9$, 1,6Hz, 1H), 7,13 (brt, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 7,30 (s, 2H).

EI-MS m/z = 316 (M^+)

Referanseeksempel 11

2-(4-bromfenoksi)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-8)

5 Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i referanseeksempel 10 ble gjentatt ved å anvende 2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 1,45 g) oppnådd i referanseeksempel 1 og 4-bromfenol (1,04 g) for å gi 2-(4-bromfenoksi)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-8, 1,14 g).

10 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 3,91 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,81 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,38 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 2H).

EI-MS m/z = 380, 382 (M^+)

15 Referanseeksempel 12

2-metyltio-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-9)
2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 0,87 g) oppnådd i referanseeksempel 1 ble oppløst i tetrahydrofuran (60 ml) og en 10% vandig oppløsning av natriummetantio-
20 (3,0 ml) ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske laget ble i rekkefølge vasket med 5% vandig oppløsning av natriumbikarbonat og mettet saltvann, tørket over vannfri magnesiumsulfat
25 og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi og ga 3',4',5'-trimetoksi-2-metyltioacetofenon (forbindelse IX-9, 1,02 g).

30 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 2,16 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,92 (s, 9H), 7,26 (s, 2H)

EI-MS m/z = 256 (M^+)

Referanseeksempel 13

35 3',4',5'-trimetoksi-2-(2-trimetylsilyletyltio)acetofenon (forbindelse IX-10)

2-trimetylsilyletantiol (1,00 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (75 ml) og en 1N vandig oppløsning natriumhydroksid

(7,5 ml) og deretter 2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 1,79 g) oppnådd i referanseeksempel 1 ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske laget ble suksessivt vasket med en 5% vandig oppløsning natriumbikarbonat og mettt saltvann, tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi og ga 3',4',5'-trimetoksi-2-(2-trimetylsilyl-etyltio)acetofenon (forbindelse IX-10, 2,07 g).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 0,00 (s, 9H), 0,86 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,89 (s, 9H), 7,22 (s, 2H).

EI-MS m/z = 342 (M^+)

Referanseeksempel 14

2-(4-fluorfenyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-11)

Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i referanseeksempel 13 ble gjentatt ved å anvende 4-fluortiofenol (0,82 g) og 2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 1,54 g) oppnådd i referanseeksempel 1 og dette ga 2-(4-fluorfenyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-11, 2,24 g).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 3,87 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 6,97 (t, $J=8,9\text{Hz}$, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,40 (dd, $J=8,9, 5,3\text{Hz}$, 2H).

EI-MS m/z = 336 (M^+).

Referanseeksempel 15

2-(2-hydroksietyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-12)

Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i referanseeksempel 13 ble gjentatt ved å anvende 2-merkaptoetanol (0,82 g) og 2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 2,60 g)

oppnådd i referanseeksempel 1 for å gi 2-(2-hydroksietyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-12, 1,98 g).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 2,41 (t, J=6,0Hz, 1H), 2,86 (t, J=6,0Hz, 2H), 3,82 (q, J=6,0Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,92 (s, 9H), 7,23 (s, 2H).

EI-MS m/z = 286 (M⁺).

Referanseeksempel 16

2-(2,3-dihydroksipropyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-13)

Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i referanseeksempel 13 ble gjentatt ved å anvnde 1-merkpto-2,3-propandiol (12,25 g) og 2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 16,39 g) oppnådd i referanseeksempel 1 for å gi 2-(2,3-dihydroksipropyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-13, 17,00 g).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2,18 (t, J=4,0Hz, 1H), 2,68 (dd, J=14,1, 7,9Hz, 1H), 2,79 (dd, J=14,1, 4,5Hz, 1H), 3,20 (d, J=3,5Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 7,23 (s, 2H).

FAB-MS m/z = 317 (M⁺+1).

Referanseeksempel 17

2-(β-D-glukosyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-14)

2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 289,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 1 og 1-tio-β-D-glukose-natriumsalt (290,0 mg) ble oppløst i et blandet oppløsningsmiddel av tetrahydrofuran (25 ml) og metanol (10 ml), fulgt av omrøring ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi 2-(β-D-glukosyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-14, 390,4 mg).

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 3,01-3,21 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 4,15 (d, J=14,8Hz, 1H), 4,23 (dd, J=14,8Hz, 1H), 4,33 (d, J=9,6Hz, 1H), 4,40 (t, J=5,9Hz, 1H), 4,91 (d, J=4,0Hz, 1H), 5,03 (d, J=4,5Hz, 1H),
5 5,15 (d, J=5,5Hz, 1H), 7,27 (s, 2H).

FAB-MS m/z = 405 (M⁺+1).

Referanseeksempel 18

2-karboksimetyltio-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-15)

2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 1,16 g) oppnådd i referanseeksempel 1 og tioglykolsyre (460,0 mg) ble oppløst i tetrahydrofuran (30 ml) og en 2N vandig oppløsning natriumhydroksid (5,0 ml) ble tilsatt dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fordelt mellom kloroform og 1N saltsyre, og det organiske laget ble tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi og ga 2-karboksi-
20 metyltio-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-15, 0,92 g).

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 3,39 (s, 2H), 3,92 (s, 9H), 4,02 (s, 2H), 6,04 (brs, 1H), 7,22 (s, 2H).

FAB-MS m/z = 301 (M⁺+1).

Referanseeksempel 19

2-(2-dietylaminometyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-16)

2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 1,16 g) oppnådd i referanseeksempel 1 og N,N-dietylaminometylhydroklorid (1,16 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (30 ml) og en 2N vandig oppløsning natriumhydroksid (5,0 ml) ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fordelt mellom kloroform og vann, og det organiske laget ble tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten
35

ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi og ga 2-(2-dietylaminoetyltio)-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse IX-16, 1,37 g).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 6H), 2,54 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 4H), 2,69 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,91 (s, 9H), 7,24 (s, 2H).
EI-MS m/z = 341 (M^+).

10 Referanseeksempel 20

3',4',5'-trimetoksi-2-(4-fenoksibutyltio)acetofenon (forbindelse IX-17)

Prosess 1

- 4-fenoksibutylbromid (5,73 g) ble oppløst i dimetylsulfoksid, og kaliumtiaoacetat (10,71 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske laget ble i rekkefølge vasket med vann og mettet saltvann, tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi og ga 1-acetyltio-4-fenoksibutan (forbindelse XIX-1, 5,53 g).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,70-1,92 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,95 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 3,97 (t, $J=6,1\text{Hz}$, 2H), 6,88 (d, $J=7,4\text{Hz}$, 2H), 6,93 (t, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,28 (dd, $J=8,2$, 7,4Hz, 2H).
FAB-MS m/z = 225 (M^++1).

30 Prosess 2

- 1-acetyltio-4-fenoksibutan (forbindelse XIX-1, 1,00 g) oppnådd i ovenfornevnte prosess 1 ble oppløst i piperidin (8 ml), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 16 timer. Toluen ble tilsatt reaksjonsoppløsningen og blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Resten og 2-brom-3',4',5'-trimetoksiacetofenon (forbindelse XIa, 1,16 g) oppnådd i referanseeksempel 1 ble oppløst i et blandet oppløsningsmid-

del av tetrahydrofuran (10 ml) og metanol (10 ml) og en 1N vandig oppløsning natriumhydroksid (9,8 ml) ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 20 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann; og det organiske laget ble suksessivt vasket med vann og mettet saltoppløsning, tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi og ga 3',4',5'-trimetoksi-2-(4-fenoksibutyltio)acetofenon (forbindelse IX-17, 353,4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,73-1,95 (m, 4H), 2,67 (t, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 3,97 (t, $J=5,9\text{Hz}$, 2H), 6,88 (dd, $J=8,6$, $0,7\text{Hz}$, 2H), 6,93 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,26 (m, 2H).

EI-MS m/z = 390 (M^+).

Referanseeksempel 21

5,6-dihydroksi-1-(3,4,5-trimetoksifenyl)heksan-1-on (forbindelse IXh-1)

Prosess 1

3,4,5-trimetoksibenzaldehyd (25,48 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (50 ml) og 4-pentenylmagnesiumbromid (en 1M oppløsning i tetrahydrofuran, 200 ml) ble tilsatt til dette, fulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 minutter. 1N saltsyre ble tilsatt reaksjonsoppløsningen og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med en mettet saltvannsoppløsning, tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk for å gi 1-hydroksi-1-(3,4,5-trimetoksifenyl)-5-heksen (forbindelse VIII-1, 34,58 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,34-1,89 (m, 4H), 2,12 (q, $J=6,8\text{Hz}$, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 4,62 (dd, $J=7,3$, $5,6\text{Hz}$, 1H), 4,96-5,07 (m, 2H), 5,83 (ddt, $J=17,2$, $10,2$, $6,8\text{Hz}$, 1H), 6,59 (s, 2H), OH; ikke påvist.

EI-MS m/z = 266 (M^+).

Prosess 2

1-hydroksi-1-(3,4,5-trimetoksifenyl)-5-heksen (forbindelse VIII-1, 13,30 g) oppnådd i ovenfornevnte prosess 1 ble oppløst i aceton (250 ml) og Jones' reagens (18 ml) ble tilsatt til dette under isavkjøling, etterfulgt av omrøring i 30 minutter. 2-propanol (20 ml) ble tilsatt reaksjonsoppløsningen og oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk, fulgt av fordeling mellom etylacetat og vann. Det organiske laget ble i rekkefølge vasket med vann og mettet saltoppløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi og ga 1-(3,4,5-trimetoksifenyl)-5-heksen-1-on (forbindelse IXf-1, 10,80 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,73 (kvint, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 2,04 (q, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 2,83 (t, $J=7,0\text{Hz}$, 2H), 3,797 (s, 3H), 3,803 (s, 6H), 4,86-4,98 (m, 2H), 5,72 (ddt, $J=17,1, 10,2, 7,0\text{Hz}$, 1H), 7,10 (s, 2H).
EI-MS m/z = 264 (M^+).

Prosess 3

1-(3,4,5-trimetoksifenyl)-5-heksen-1-on (forbindelse IXf-1, 2,64 g) oppnådd i ovenfor nevnte prosess 2 ble oppløst i kloroform (50 ml), metaklorperbenzosyre (4,14 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 32 timer. Uoppløselig materiale ble filtrert av og filtratet ble i rekkefølge vasket med en 10% vandig oppløsning natriumtiosulfat og en 5% vandig oppløsning natriumbikarbonat. Det organiske laget ble tørket over vannfri natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk, og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi 5,6-epoksi-1-(3,4,5-trimetoksifenyl)heksan-1-on (forbindelse IXg-1, 2,01 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,57 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,93 (quint, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 2,50 (dd, $J=5,0, 3,0\text{Hz}$, 1H), 2,77 (dd, $J=5,0, 4,0\text{Hz}$, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,97 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 2H), 3,92 (s, 9H), 7,23 (s, 2H).

EI-MS m/z = 280 (M^+).

Prosess 4

5 5,6-epoksi-1-(3,4,5-trimetoksifenyl)heksan-1-on (forbindelse IXg-1, 1,90 g) oppnådd i prosess 3 over ble oppløst i metanol (30 ml) og natriumacetat (5,57 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi
10 5,6-dihydroksi-1-(3,4,5-trimetoksifenyl)heksan-1-on (forbindelse IXh-1, 0,87 g).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 3,01 (t, $J=6,7\text{Hz}$, 2H), 3,32-3,80 (m, 3H), 3,92 (s, 9H),
15 7,22 (s, 2H).

EI-MS m/z = 298 (M^+).

Referanseeksempel 22

20 3',4',5'-trimetoksi-2-[(2S),(3R)-2,3,4-trihydroksibutyltio]acetofenon (forbindelse IX-18)

Prosess 1

(-)-2,3-O-isopropyliden-D-treitol (9,95 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (270 ml) og natriumhydrid (2,70 g, 60% mineraloljedispersjon) og deretter ble tert-butyldimetylsilylchlorid (10,17 g) tilsatt til dette, fulgt av omrøring
25 ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi (2R),(3R)-4-(tert-butyldimetylsilyloksi)-2,3-O-isopropyliden-1,2,3-butantriol
30 (15,87 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,93 (dd, $J=8,3, 4,6\text{Hz}$, 1H), 3,62-3,83 (m, 3H), 3,83-3,93 (m, 2H), 3,99 (dt, $J=7,5, 4,5\text{ Hz}$, 1H).

35 FAB-MS m/z = 277 (M^++1).

Prosess 2

(2R),(3R)-4-(tert-butyldimetylsilyloksi)-2,3-O-isopropyliden-1,2,3-butantriol (15,87 g) oppnådd i prosess 1 over ble oppløst i pyridin (9,3 ml) og toluensulfonylchlorid (17,5471 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 timer. Tetrahydrofuran (95 ml) og deretter en 5% vandig oppløsning natriumbikarbonat (200 ml) ble tilsatt reaksjonsoppløsningen etterfulgt av omrøring i 30 minutter. Reaksjonsoppløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann, og det organiske laget ble i rekkefølge vasket med en 10% vandig oppløsning sitronsyre og en mettet saltvannsoppløsning, tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi (2R),(3R)-4-(tert-butyldimetylsilyloksi)-2,3-O-isopropyliden-1-toluensulfonyloksi-2,3-butandiol (24,96 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0,04 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,64 (dd, $J=10,4, 6,1\text{Hz}$, 1H), 3,75-3,87 (m, 2H), 4,04-4,25 (m, 3H), 7,34 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H), 7,80 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H).
 $\text{EI/MS } m/z = 430 (\text{M}^+)$.

Prosess 3

(2R),(3R)-4-(tert-butyldimetylsilyloksi)-2,3-O-isopropyliden-1-toluensulfonyloksi-2,3-butandiol (5,62 g) oppnådd i prosess 2 over ble oppløst i dimetylsulfoksid (64 ml) og kaliumtiaoacetat (5,62 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fordelt mellom etylacetat og vann og det organiske laget ble i rekkefølge vasket med vann og en mettet saltoppløsning, tørket over vannfri magnesiumsulfat, og konsentrert under redusert trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi (2S),(3R)-1-acetyltio-4-(tert-butyldimetylsilyloksi)-2,3-O-isopropyliden-2,3-butandiol (4,04 g).

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0,01 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,01 (dd, $J=13,9$, 6,6Hz, 1H), 3,25 (dd, $J=13,9$, 4,3Hz, 1H), 3,61-3,76 (m, 3H), 4,01 (m, 1H).

5 FAB-MS m/z = 335 (M^++1).

Prosess 4

(2S),(3R)-1-acetyltio-4-(tert-butyldimetylsilyloksi)-2,3-0-isopropyliden-2,3-butandiol (3,50 g) oppnådd i prosess 3 ble
10 oppløst i piperidin (20 ml), etterfulgt av omrøring ved romtemperatur i 30 minutter under en atmosfære av argon. Toluen (50 ml) ble tilsatt reaksjonsoppløsningen og blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble oppløst i toluen (50 ml) og blandingen ble konsentrert under redusert
15 trykk. Resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi (2S),(3R)-4-(tert-butyldimetylsilyloksi)-2,3-dihydroksi-2,3-0-isopropyliden-1-butantiol (2,81 g).

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 0,06 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,62 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 2,71 (ddd, $J=13,7$, 8,0, 5,9Hz, 1H), 2,82 (ddd, $J=13,7$, 8,7, 4,7Hz, 1H), 3,69 (dd, $J=10,2$, 5,9Hz, 1H), 3,79-3,91 (m, 2H), 4,03 (m, 1H).
20 FAB-MS m/z = 293 (M^++1).

25 Prosess 5

(2S),(3R)-4-(tert-butyldimetylsilyloksi)-2,3-dihydroksi-2,3-0-isopropyliden-1-butantiol (2,71 g) oppnådd i prosess 4 over ble oppløst i et blandet oppløsningsmiddel av metanol (50 ml) og vann (10 ml) og kamfersulfonsyre (1,08 g) ble tilsatt til
30 dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, og en 1N vandig oppløsning natriumhydroksid (13,92 ml) og deretter en oppløsning (50 ml) 2-brom-3',4',5'-tri-metoksiacetofenon (forbindelse XIa, 2,68 g) oppnådd i
35 referanseeksempel 1 i tetrahydrofuran ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring i 1 time. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved

silikagelkolonnekromatografi for å gi 3',4',5'-trimetoksi-2-[(2S),(3R)-2,3,4-trihydroksibutyltio]acetofenon (forbindelse IX-18, 2,60 g).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,49 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 2,78 (dd, $J=13,9$, 8,1Hz, 1H), 2,85 (dd, $J=13,9$, 3,6Hz, 1H), 2,90 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 1H), 3,56 (d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 7,23 (s, 2H).
- 10 FAB-MS m/z = 347 (M^++1).

Referanseeksempel 23

3',4',5'-trimetoksy-2-[(2R),(3S)-2,3,4-trihydroksybutyltio]acetofenon (forbindelse IX-19)

15 Prosess 1

- Hovesakelig samme fremgangsmåte som i prosess 1 i referanseeksempel 22 ble gjentatt ved å anende (+)-2,3-O-isopropyliden-L-treitol (5,08 g) og tert-butyldimetylsilylchlorid (5,19 g) for å gi (2S),(3S)-4-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2,3-O-isopropyliden-1,2,3-butantriol (7,37 g).
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,41 (dd, $J=7,9$, 4,6Hz, 1H), 3,62-3,83 (m, 3H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,00(dt, $J=7,7$, 4,5 Hz, 1H).

- 25 FAB-MS m/z = 277 (M^++1).

Prosess 2

- Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i prosess 2 i referanseeksempel 22 ble gjentatt ved å anvende (2S),(3S)-4-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2,3-O-isopropyliden-1,2,3-butantriol (7,37 g) oppnådd i prosess 1 over og toluensulfonylchlorid (8,13 g) for å gi (2S),(3S)-4-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2,3-O-isopropyliden-1-toluensulfonyloksy-2,3-butandiol (10,57 g).
- 30

35

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0,04 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,66 (dd, $J=10,1$, 6,1Hz,

1H), 3,74-3,90 (m, 2H), 4,03-4,29 (m, 3H), 7,34 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,80 (d, J=8,5Hz, 2H).

FAB-MS m/z = 431 (M⁺+1).

5 Prosess 3

Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i prosess 3 i referanse-
eksempel 22 ble gjentatt ved å anvende (2S),(3S)-4-(tert-
butyldimetylsilyloksy)-2,3-0-isopropyliden-1-toluensul-
fonyloksy-2,3-0-isopropyliden-1-toluensulfonyloksy-2,3-
10 butandiol (5,57 g) oppnådd i prosess 2 over og kalium-
tioacetat (5,57 g) for å gi (2R),(3S)-1-acetyltio-4-(tert-
butyldimetylsilyloksy)-2,3-0-isopropyliden-2,3-butandiol
(4,18 g).

15 ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0,08 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,38
(s, 3H), 1,42 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,08 (dd, J=13,9, 6,3Hz,
1H), 3,31 (dd, J=13,9, 4,3Hz, 1H), 3,68-3,85 (m, 3H), 4,08
(m, 1H).

FAB-MS m/z = 335 (M⁺+1).

20

Prosess 4

Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i prosess 4 i referanse-
eksempel 22 ble gjentatt ved å anvende (2R),(3S)-1-acetyltio-
4-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2,3-0-isopropyliden-2,3-
25 butandiol (3,97 g) oppnådd i prosess 3 over og piperidin (22
ml) for å gi (2R),(3S)-4-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2,3-
dihydroksy-2,3-0-isopropyliden-1-butantiol (3,18 g).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,40
30 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,63 (t, J=8,4Hz, 1H), 2,72 (ddd,
J=13,9, 8,2, 5,9Hz, 1H), 2,84 (ddd, J=13,9, 8,4, 4,1Hz, 1H),
3,70 (dd, J=10,2, 5,9Hz, 1H), 3,79-3,94 (m, 2H), 4,04 (m,
1H).

FAB-MS m/z = 293 (M⁺+1).

35

Prosess 5

Hovedsakelig samme fremgangsmåte som i prosess 5 fra referanseeksempel 22 ble gjentatt ved å anvende (2R),(3S)-4-(tert-butyldimetylsilyloksy)-2,3-dihydroksy-2,3-O-isopropyliden-1-butantiol (2,97 g) oppnådd i prosess 3 over og 2-brom-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (forbindelse XIa, 2,94 g) oppnådd i referanseeksempel 1 for å gi 3',4',5'-trimetoksy-2-[(2R),(3S)-2,3,4-trihydroksybutyltio]acetofenon (forbindelse IX-19, 3,11 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,53 (t, $J=5,9\text{Hz}$, 1H), 2,77 (dd, $J=13,5$, 7,4Hz, 1H), 2,85 (dd, $J=13,5$, 3,6Hz, 1H), 2,94 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 1H), 3,58 (d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 7,23 (s, 2H).

FAB-MS m/z = 347 ($M^+ + 1$).

Referanseeksempel 24

Indol-5-karbaldehyd

Indol-5-karboksylsyre (3,10 g) ble oppløst i tetrahydrofuran (50 ml) og litiumaluminiumhydrid (1,50 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 20 timer. Reaksjonsoppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, og etylacetat og deretter 2N vandig oppløsning natriumhydroksid ble tilsatt til dette for å begrense reaksjonen. Reaksjonsoppløsningen ble tørket over vannfri natriumsulfat og uoppløselig materiale ble filtrert av. Mangandioksid (30,00 g) ble tilsatt filtratet, fulgt av omrøring ved romtemperatur i 96 timer. Uoppløselig materiale ble filtrert av og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi indol-5-karbaldehyd (1,43 g).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 6,72 (m, 1H), 7,33 (t, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 7,49 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,97 (dd, $J=8,6$, 1,3 Hz, 1H), 8,19 (brs, 1H), 8,57 (brs, 1H), 10,04 (s, 1H).

EI-MS m/z = 145 (M^+).

Eksempel 1

(Z)-3-(indol-3-yl)-2-metoksy-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 1)

5 2-metoksy-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (300,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 4 og indol-3-karbaldehyd (362,5 mg) ble oppløst i etanol (10 ml) og piperidin (212,9 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 9 timer. Reaksjonsoppløsningen ble isavkjølt og utfelte
10 krystaller ble samlet ved filtrering. De oppnådde råe krystallene ble krystallisert på nytt fra etylacetat og ga forbindelse 1 (254,8 mg).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3,88 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 7,11 (s, 1H), 7,15-7,29 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,43 (dd, J=7,6, 1,3Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,6Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,6Hz, 1H), 8,67 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 367 (M⁺).

Elementæranalyse: C₂₁H₂₁NO₅

20 Beregnet (%): C, 68,65; H, 5,76; N, 3,81.

Funnet (%): C, 68,60; H, 5,68; N, 3,75

Eksempel 2

(Z)-2-etoksy-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 2)

25 2-etoksy-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (509,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 5 og indol-3-karbaldehyd (435,0 mg) ble oppløst i etanol (12 ml) og piperidin (255,5 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i
30 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde råe krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan (1:1) og ga forbindelse 2 (112,5 mg).

35

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (t, J=7,0Hz, 3H), 3,92 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,11 (q, J=7,0Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,15-

7,32 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,43 (d, J=8,6Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,6Hz, 1H), 8,17 (d, J=2,6Hz, 1H), 8,58 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 381 (M⁺)

Elementæranalyse: C₂₂H₂₃NO₅

5 Beregnet (%): C, 69,28; H, 6,08; N, 3,67

Funnet (%): C, 69,52; H, 6,27; N, 3,57.

Eksempel 3

10 (Z)-3-(indol-3-yl)-2-propyloksy-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 3)

3',4',5'-trimetoksy-2-propyloksyacetofenon (690,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 6 og indol-3-karbaldehyd (373,3 mg) ble oppløst i etanol (10 ml) og piperidin (254,6 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 15 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat, heksan og isopropyleter (2:2:3) for å gi forbindelse 3 (701,5 mg).

20 ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1,02 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,82 (sext, J=7,2Hz, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,01 (t, J=7,2Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,16-7,31 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,43 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,9Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,5Hz, 1H), 25 8,57 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 395 (M⁺).

Elementæranalyse: C₂₃H₂₅NO₅

Beregnet (%): C, 69,86; H, 6,37; N, 3,54

Funnet (%): C, 69,88; H, 6,45; N, 3,53

30

Eksempel 4

(Z)-2-isopropyloksy-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 4)

2-isopropyloksy-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (443,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 7 og indol-3-karbaldehyd (360,0 mg) ble oppløst i etanol (10 ml) og piperidin (211,0 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under til-

bakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde råe krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan (1:1) for å gi forbindelse 4 (386,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (d, $J=6,2\text{Hz}$, 6H), 3,92 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,51 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,15-7,29 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 7,42 (dd, $J=7,3$, $1,0\text{Hz}$, 1H), 7,66 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 8,21 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 8,54 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 395 (M^+)

Elementæranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$

Beregnet (%): C, 69,86; H, 6,37; N, 3,54

Funnet (%): C, 69,88; H, 6,57; N, 3,50

Eksempel 5

(Z)-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-(2-trimetylsilyletoksy)-2-propen-1-on (forbindelse 5)

3',4',5'-trimetoksy-2-(2-trimetylsilyletoksy)acetofenon (720,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 8 og indol-3-karb-aldehyd (640,0 mg) ble oppløst i etanol (15 ml) og piperidin (376,1 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde råe krystallene ble rensset ved preparativ høytrykksvæskekromatografi (HPLC) (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250x20 nm, acetonitril:vann = 80:20) for å gi forbindelse 5 (83,7 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 1,23 (m, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,14 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,43 (dd, $J=8,1$, $0,9\text{Hz}$, 1H), 7,64 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 8,22 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 8,57 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 453 (M^+).

Elementæranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Si}$

Beregnet (%): C, 66,20; H, 6,89; N, 3,09

Funnet (%): C, 66,14; H, 6,72; N, 3,15

Eksempel 6

(Z)-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-(2-trimetylsilylpropyloksy)-2-propen-1-on (forbindelse 6)

3',4',5'-trimetoksy-2-(3-trimetylsilylpropyloksy)acetofenon (843,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 9 og indol-3-karbaldehyd (359,5 mg) ble oppløst i etanol (10 ml) og piperidin (211,1 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat, heksan og isopropyleter (2:2:3) og ga forbindelse 6 (547,1 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ -0,01 (s, 9H), 0,57 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,16-7,33 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 7,44 (d, $J=7,4\text{Hz}$, 1H), 7,66 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 8,16 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 8,56 (s, 1H).

EI-MS m/z = 467 (M^+)

Elementæranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$

Beregnet (%): C, 66,78; H, 7,11; N, 3,00

Funnet (%): C, 66,77; H, 7,30; N, 2,94

Eksempel 7

(Z)-3-(indol-3-yl)-2-(2-metylfenoksy)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 7)

3',4',5'-trimetoksy-2-(2-metylfenoksy)acetofenon (600,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 10 og indol-3-karbaldehyd (551,0 mg) ble oppløst i etanol (20 ml) og piperidin (323,0 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble rensset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250x20 mm, acetonitril:vann = 70:30) for å gi forbindelse 7 (601,4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,49 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 6,81 (dd, $J=7,9$, 1,3Hz, 1H), 6,89 (dd, $J=7,3$, 1,3Hz, 1H), 7,00 (ddd, $J=7,9$, 7,3, 1,3Hz, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,19 (dd, $J=7,3$, 1,3Hz, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,86 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 8,54 (brs, 1H).
EI-MS m/z = 443 (M^+).

Elementæranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_5$

Beregnet (%): C, 73,12; H, 5,68; N, 3,16

Funnet (%): C, 72,87; H, 5,80; N, 2,99

Eksempel 8

(Z)-2-(4-bromfenoksy)-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 8)

2-(4-bromfenoksy)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (906,8 mg) oppnådd i referanseeksempel 11 og indol-3-karbaldehyd (652,5 mg) ble oppløst i etanol (15 ml) og piperidin (382,5 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi for å gi forbindelse 8 (1,18 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3,90 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 6,92 (d, $J=9,1\text{Hz}$, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,21-7,32 (m, 2H), 7,35 (d, $J=9,1\text{Hz}$, 2H), 7,42 (dd, $J=6,6$, 2,0Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=6,2$, 2,1Hz, 1H), 7,83 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 8,59 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 507, 509 (M^+)

Elementæranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrNO}_5$

Beregnet (%): C, 61,43; H, 4,36; N, 2,76

Funnet (%): C, 61,33; H, 4,41; N, 2,53

Eksempel 9

(Z)-3-(indol-3-yl)-2-metyltio-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 9)

2-metyltio-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (900,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 12 og indol-3-karbaldehyd (1,02 g) ble

oppløst i etanol (35 ml) og piperidin (598,4 mg) ble tilsatt til dette, fulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble renset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250x20 mm, acetonitril:-vann = 70:30) for å gi forbindelse 9 (752,9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,39 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 7,16-7,30 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,44 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,58 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,33 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 8,73 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 383 (M^+)

Elementæranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$

Beregnet (%): C, 65,78; H, 5,52; N, 3,65.

Funnet (%): C, 66,04; H, 5,37; N; 3,58

Eksempel 10

(Z)-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-(2-trimetylsilyletylio)-2-propen-1-on (forbindelse 10)

3',4',5'-trimetoksy-2-(2-trimetylsilyletylio)acetofenon (1,00 g) oppnådd i referanseeksempel 13 og indol-3-karb-aldehyd (0,85 g) ble oppløst i etanol (30 ml) og piperidin (0,50 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble renset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250x20 mm, acetonitril:vann = 80:20) for å gi forbindelse 10 (0,76 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ -0,05 (s, 9H), 0,89 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 7,16-7,30 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,44 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,60 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,39 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 8,67 (brs, 1H)

EI-MS m/z = 469 (M^+)

Elementæranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi}$

Beregnet (%): C, 63,93; H, 6,65; N, 2,98
Funnet (%): C, 63,95; H, 6,70; N, 2,92

Eksempel 11

5 (Z)-2-(4-fluorfenyltio)-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 11)
2-(4-fluorfenyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (1,19 g)
oppnådd i referanseeksempel 14 og indol-3-karbaldehyd (1,03 g) ble oppløst i etanol (35 ml) og piperidin (0,60 g) ble
10 tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble
krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av
15 etylacetat og heksan (1:1) for å gi forbindelse 11 (0,83 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3,84 (s, 6H), 3,93 (s, 3H), 6,89 (t, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 7,03 (s, 2H), 7,21-7,33 (m, 4H), 7,44 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,40 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 8,78 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 463 (M^+)

Elementæranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FNO}_4\text{S}$

Beregnet (%): C, 67,37; H, 4,78; N, 3,02

Funnet (%): C, 67,32; H, 4,82; N, 2,95

Eksempel 12

(Z)-2-(2-hydroksyetyltio)-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 12)
2-(2-hydroksyetyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (858,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 15 og indol-3-karbaldehyd (435,0 mg) ble oppløst i etanol (10 ml), og piperidin (255,0 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved
30 silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble
35 renset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5,

120A, 250x20 mm, acetonitril:vann = 50:50) for å gi forbindelse 12 (636,5 mg).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 3,04 (t, J=5,6Hz, 2H), 3,16 (t, J=5,6Hz, 1H), 3,71 (q, J=5,6Hz, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 7,12 (s, 2H), 7,20-7,32 (m, 2H), 7,46 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,60 (d, J=3,0Hz, 1H), 8,88 (brs, 1H).

FAB-MS m/z = 414 (M⁺+1)

Elementæranalyse: C₂₂H₂₃N₅S·0,5H₂O

Beregnet (%): C, 62,54; H, 5,73; N, 3,32

Funnet (%): C, 62,56; H, 5,55; N, 3,02

Eksempel 13

(Z)-2-(2-hydroksyetyltio)-3-(6-metyllindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 13)
2-(2-hydroksyetyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (1,00 g) oppnådd i referanseeksempel 15 og 6-metyllindol-3-karbaldehyd [J. Org. Chem., 44, 3741 (1979)] (0,56 g) ble oppløst i etanol (10 ml) og piperidin (0,30 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 72 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan (1:1) for å gi forbindelse 13 (911,3 mg).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2,47 (s, 3H), 3,03 (t, J=5,4Hz, 2H), 3,09 (s, 1H), 3,70 (t, J=5,4Hz, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 7,04 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,5Hz, 1H), 8,75 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 427 (M⁺)

Elementæranalyse: C₂₃H₂₅N₅S

Beregnet (%): C, 64,62; H, 5,89; N, 3,28

Funnet (%): C, 64,37; H, 6,13; N, 3,14

Eksempel 14

(Z)-2-(β -D-glukosyltio)-3-(6-metyllindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 14)

2-(β -D-glukosyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (1,01 g)

5 oppnådd i referanseeksempel 17 og 6-metyllindol-3-karbaldehyd (0,40 g) ble oppløst i etanol (10 ml) og piperidin (0,21 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset med
10 silikagelkromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra etanol og renset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250x20 mm, acetonitril:vann = 40:60). Eluatet ble konsentrert under redusert trykk og resten ble krystallisert på nytt fra et blandet
15 oppløsningsmiddel av etanol og isopropyleter (1:1) for å gi forbindelse 14 (322,2 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 2,40 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,16-3,32 (m, 5H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,24
20 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 4,76 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 4,82 (d, $J=4,6\text{Hz}$, 1H), 5,09 (d, $J=2,9\text{Hz}$, 1H), 5,46 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 6,94 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,12 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 11,73 (s, 1H).

FAB-MS m/z = 545 (M^++1)

25 Elementæranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_9\text{S}\cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$

Beregnet (%): C, 57,91; H, 5,87; N, 2,50

Funnet (%): C, 57,88; H, 5,77; N, 2,40

Eksempel 15

30 (Z)-2-karboksymetyltio-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 15)

2-karboksymetyltio-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (0,60 g)

oppnådd i referanseeksempel 18 og indol-3-karbaldehyd (0,29 g) ble oppløst i etanol (5 ml) og piperidin (0,34 g) ble

35 tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 40 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved

silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble rensset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250x20 mm, acetonitril:en 0,1M vandig oppløsning av ammoniumacetat = 30:70). Eluatet ble konsentrert under redusert trykk og resten ble fordelt mellom kloroform og en 10% vandig oppløsning i sitronsyre. Det organiske laget ble konsentrert under redusert trykk for å gi forbindelse 15 (343,3 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3,62 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,99 (s, 3H), 7,11 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,47 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,52 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,52 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 9,10 (brs, 1H), CO_2H ; ikke påvist.

FAB-MS m/z = 428 (M^++1).

Elementæranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}\cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$

Beregnet (%): C, 60,79; H, 5,05; N, 3,22

Funnet (%): C, 60,76; H, 4,86; N, 3,17

Eksempel 16

(Z)-3-(indol-3-yl)-2-metoksykarbonylmetyltio-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 16)

Forbindelse 15 (50,0 mg) oppnådd i eksempel 15 ble oppløst i et blandet oppløsningsmiddel av kloroform (10 ml) og metanol (5 ml) og en oppløsning (0,5 ml) trimetylsilyldiazometan i heksan, fulgt av omrøring i 10 minutter. Eddiksyre (20,0 mg) ble tilsatt reaksjonsoppløsningen og blandingen ble fordelt mellom kloroform og en 5% vandig oppløsning natriumbikarbonat. Det organiske laget ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi.

De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra isopropyleter og ga forbindelse 16 (36,9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3,58 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,54 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,46 (d, $J=2,7\text{Hz}$, 1H), 8,78 (s, 1H).

EI-MS m/z = 441 (M^+)

Elementæranalyse: $C_{23}H_{23}NO_6S$

Beregnet (%): C, 62,57; H, 5,25; N, 3,17

Funnet (%): C, 62,40; H, 5,26; N, 3,13

5 Eksempel 17

(Z)-2-(2-dietylaminøetylthio)-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksifenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 17)

2-(2-dietylaminøetylthio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (671,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 19 og indol-3-karbaldehyd (290,0 mg) ble oppløst i etanol (5 ml) og piperidin (170,0 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 44 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble renset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250x20 mm, acetonitril:en 0,1M vandig oppløsning av ammoniumacetat = 50:50). Eluatet ble konsentrert under redusert trykk og resten ble fordelt mellom kloroform og en 5% vandig oppløsning natriumbikarbonat. Det organiske laget ble konsentrert under redusert trykk og ga forbindelse 17 (410,6 mg).

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (t, $J=7,1$ Hz, 6H), 2,49 (q, $J=7,1$ Hz, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 7,18 (s, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,44 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,43 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H).

FAB-MS m/z = 469 (M^++1).

Elementæranalyse: $C_{26}H_{32}N_2O_4S \cdot 0,6H_2O$

30 Beregnet (%): C, 65,14; H, 6,98; N, 5,84

Funnet (%): C, 65,25; H, 7,16; N, 5,86

Eksempel 18

35 (Z)-3-(indol-3-yl)-2-(4-fenoksybutylthio)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-propen-1-on (forbindelse 18)

2-(4-fenoksybutylthio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (195,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 20 og indol-3-karbaldehyd

(72,5 mg) ble oppløst i etanol (3 ml) og piperidin (42,6 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 4 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble rensset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250x20 mm, acetonitril:vann = 70:3). Eluatet ble konsentrert under redusert trykk og de oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra isopropyleter og ga forbindelse 18 (94,0 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,71-1,93 (m, 4H), 2,95 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,89 (t, $J=6,9\text{Hz}$, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,77 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 2H), 6,89 (t, $J=7,3\text{Hz}$, 1H), 7,16-7,31 (m, 4H), 7,18 (s, 2H), 7,44 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,58 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,42 (d, $J=1,0\text{Hz}$, 1H), 8,68 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 517 (M^+)

Elementæranalyse: $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$

Beregnet (%): C, 69,61; H, 6,04; N, 2,71

Funnet (%): C, 69,57; H, 6,36; N, 2,72

Eksempel 19

(E)-2-(3,4-dihydroksybutyl)-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 19)

5,6-dihydroksy-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)heksan-1-on (787,2 mg) oppnådd i referanseeksempel 21 og indol-3-karbaldehyd (382,8 mg) ble oppløst i etanol (7 ml) og piperidin (261,1 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. N,N,N'-trimetyletylendiamin (269,8 mg) ble tilsatt reaksjonsoppløsningen og blandingen ble oppvarmet under tilbakestrømming i ytterligere 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan (3:2) og deretter fra etanol for å gi forbindelse 19 (98,4 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,67-1,94 (m, 2H), 2,33 (brt, $J=5,8\text{Hz}$, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,96 (brs, 1H), 3,97 (s, 3H), 7,00 (s, 2H), 7,17-7,31 (m, 2H), 7,44 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,54 (d, $J=7,9\text{Hz}$, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,87 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 8,92 (brs, 1H).

FAB-MS m/z = 426 (M^++1)

Elementæranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$

Beregnet (%): C, 66,35; H, 6,50; N, 3,22

Funnet (%): C, 66,40; H, 6,67; N, 3,18

Eksempel 20

(E)-2-(3,4-dihydroksybutyl)-3-(6-metyllindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 20)

5,6-dihydroksy-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)heksan-1-on (870,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 21 og 6-metyllindol-3-karbaldehyd (465,0 mg) ble oppløst i etanol (8 ml) og piperidin (288,8 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble oppvarmet under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan (5:3) og deretter fra et blandet oppløsningsmiddel av etanol og vann (1:1) for å gi forbindelse 20 (142,7 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,70-1,95 (m, 2H), 2,36 (brs, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,04 (brs, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,02 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,79 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 8,79 (s, 1H).

FAB-MS m/z = 440 (M^++1).

Elementæranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$

Beregnet (%): C, 67,49; H, 6,71; N, 3,15

Funnet (%): C, 67,55; H, 6,93; N, 3,15

Eksempel 21

(Z)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3-(indol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 21)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (3,16 g) oppnådd i referanseeksempel 16 og indol-3-karbaldehyd (1,45) ble oppløst i etanol (50 ml) og piperidin (0,85 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 72 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etanol og vann (1:4) for å gi forbindelse 21 (2,04 g).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2,31 (t, J=5,9Hz, 1H), 2,83 (dd, J=13,9, 8,9Hz, 1H), 3,09 (dd, J=13,9, 4,0Hz, 1H), 3,58 (dt, J=11,2, 5,9Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 4,11 (d, J=3,5Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,46 (brd, J=7,9Hz, 1H), 7,54 (brd, J=7,4Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,61 (d, J=3,0Hz, 1H), 9,01 (s, 1H).

EI-MS m/z = 443 (M⁺).

Elementæranalyse: C₂₃H₂₅N₆O₆S·0,9H₂O

Beregnet (%): C, 60,09; H, 5,88; N, 3,05

Funnet (%): C, 60,11; H, 6,01; N, 3,03

Eksempel 22

(Z)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3-(1-metyllindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 22)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (1,00 g) oppnådd i referanseeksempel 16 og 1-metyllindol-3-karbaldehyd (0,50 g) ble oppløst i etanol (8 ml) og piperidin (0,31 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble

krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etanol og vann (1:1) for å gi forbindelse 22 (844,8 mg).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2,24 (t, J=6,3Hz, 1H), 2,82 (dd, J=13,6, 8,7Hz, 1H), 3,10 (dd, J=13,6, 3,5Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,24 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,53 (d, J=7,9Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,52 (s, 1H).

FAB-MS m/z = 458 (M⁺+1)

Elementæranalyse: C₂₄H₂₇NO₆S

Beregnet (%): C, 63,00; H, 5,95; N, 3,06

Funnet (%): C, 62,85; H, 5,97; N, 3,02

Eksempel 23

(Z)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3-(4-metyllindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 23)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (397,5 mg) oppnådd i referanseeksempel 16 og 4-metyllindol-3-karbaldehyd (W095/14003) (200,0 mg) ble oppløst i etanol (2 ml) og piperidin (107,3 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan (2:1) og renset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 120A, 250x20 mm, acetonitril:vann = 40:60). Eluatet ble konsentrert under redusert trykk og resten ble krystallisert på nytt fra isopropyleter og ga forbindelse 23 (249,0 mg).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2,38 (t, J=5,8Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,83 (dd, J=13,9, 8,6Hz, 1H), 3,08 (dd, J=13,9, 4,0Hz, 1H), 3,57 (dt, J=11,3, 5,8Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 4,13 (d, J=3,3Hz, 1H), 6,93 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 7,14 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,30

(d, J=7,6Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,69 (d, J=3,0Hz, 1H), 9,07 (s, 1H).

FAB-MS m/z = 458 (M⁺+1)

Elementæranalyse: C₂₄H₂₇NO₆S

5 Beregnet (%): C, 63,00; H, 5,95; N, 3,06

Funnet (%): C, 63,00; H, 5,96; N, 3,05

Eksempel 24

10 (Z)-3-(4-klorindol-3-yl)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 24)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (948,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 16 og 4-klorindol-3-karbaldehyd [Can. J. Chem., 41, 1585 (1963)] (537,0 mg) ble oppløst i etanol (6 ml) og piperidin (296,7 mg) ble tilsatt
15 tildette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan
20 (5:3) for å gi forbindelse 24 (909,9 mg).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2,48 (brs, 1H), 2,87 (dd, J=13,6, 8,4Hz, 1H), 3,08 (dd, J=13,6, 4,0Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 4,00 (d, J=3,6Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,15-7,17 (m, 2H), 7,38 (m, 1H),
25 8,64 (d, J=2,6Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,37 (s, 1H).

FAB-MS m/z = 478, 480 (M⁺+1)

Elementæranalyse: C₂₃H₂₄ClNO₆S

Beregnet (%): C, 57,80; H, 5,06; N, 2,93

30 Funnet (%): C, 58,08; H, 5,16; N, 2,86

Eksempel 25

(Z)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3-(5-metylinol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 25)

35 2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (948,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 16 og 5-metylinol-3-karbaldehyd (W095/14003) (477,0 mg) ble oppløst i etanol (6

ml) og piperidin (255,5 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 36 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå
 5 krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etanol og vann (2:3) for å gi forbindelse 25 (710,9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,32 (t, $J=5,9\text{Hz}$, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,81 (dd, $J=13,7$, 8,6Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=13,7$, 3,8Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 4,15 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,30 (brs, 1H), 7,34 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,95 (brs, 1H), 8,58 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 8,90 (s, 1H).

15 FAB-MS m/z = 458 (M^++1)

Elementæranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$

Beregnet (%): C, 63,00; H, 5,95; N, 3,06

Funnet (%): C, 63,33; H, 6,10; N, 3,13

20 Eksempel 26

(Z)-3-(5-klorindol-3-yl)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 26)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (948,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 16 og 5-klorindol-3-karbaldehyd (W095/14003) (537,0 mg) ble oppløst i etanol (6
 25 ml) og piperidin (296,7 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå
 30 krystallene ble krystallisert på nytt fra etylacetat og ga forbindelse 26 (837,2 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,78 (dd, $J=13,2$, 7,3Hz, 1H), 2,90 (dd, $J=13,2$, 4,6Hz, 1H), 3,29-3,39 (m, 2H), 3,55 (m, 1H),
 35 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 4,55 (t, $J=5,6\text{Hz}$, 1H), 4,86 (d, $J=5,3\text{Hz}$, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,18 (dd, $J=8,8$, 2,0Hz, 1H), 7,50

(d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,59 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 8,45 (s, 1H), 12,00 (brs, 1H).

FAB-MS m/z = 478, 480 (M^++1).

Elementæranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6\text{S}$

5 Beregnet (%): C, 57,80; H, 5,06; N, 2,93

Funnet (%): C, 57,86; H, 5,13; N, 2,76

Eksempel 27

(Z)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3-(5-fluorindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 27)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (948,0 mg) oppnådd i referanseeksmepl 16 og 5-fluorindol-3-karbaldehyd (W095/14003) (489,0 mg) ble oppløst i etanol (20 ml) og piperidin (85,0 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 36 timer. Reaksjons-oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensert ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etanol og vann (1:1) og ga forbindelse 27 (618,1 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,78 (dd, $J=13,1$, 7,2Hz, 1H), 2,90 (dd, $J=13,1$, 4,7Hz, 1H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 4,56 (t, $J=5,7\text{Hz}$, 1H), 4,87 (d, $J=5,4\text{Hz}$, 1H), 7,02 (td, $J=9,0$, 2,5Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,31 (dd, $J=9,9$, 2,5Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=9,0$, 4,0Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 11,96 (brs, 1H).

EI-MS m/z = 461 (M^+)

Elementæranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FNO}_6\text{S}\cdot 0,9\text{H}_2\text{O}$

30 Beregnet (%): C, 57,83; H, 5,44; N, 2,93

Funnet (%): C, 57,89; H, 5,53; N, 2,93

Eksempel 28

(Z)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3-(6-metyllindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 28)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (1,58 g) oppnådd i referanseeksmepl 16 og 6-metyllindol-3-

karbaldehyd (975,0 mg) ble oppløst i etanol (10 ml) og piperidin (494,5 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 36 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan (5:3) for å gi forbindelse 28 (1,23 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,36 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,82 (dd, $J=13,9$, 8,9Hz, 1H), 3,08 (dd, $J=13,9$, 4,0Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 4,16 (s, 1H), 7,04 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,41 (d, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,54 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 8,96 (s, 1H).

EI-MS m/z = 457 (M^+)

Elementæranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}\cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$

Beregnet (%): C, 62,51; H, 5,99; N, 3,04

Funnet (%): C, 62,46; H, 6,11; N, 2,95

Eksempel 29

(Z)-2-(2,3-dihydroksypropyltio-3-(6-etylindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 29)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (2,21 g) oppnådd i referanseeksempel 16 og 6-etylindol-3-karbaldehyd (W095/14003) (1,21 g) ble oppløst i etanol (14 ml) og piperidin (596,1 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 30 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etanol og vann (2:3) og ga forbindelse 29 (1,48 g).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,22 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 2,70 (q, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 2,80 (dd, $J=13,3$, 7,3Hz, 1H), 2,91 (dd, $J=13,3$, 4,6Hz, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,81

(s, 6H), 4,57 (t, J=5,5Hz, 1H), 4,87 (d, J=5,5Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,37 (d, J=2,3Hz, 1H), 11,79 (d, J=2,3Hz, 1H).

5 FAB-MS m/z = 472 (M⁺+1)

Elementæranalyse: C₂₅H₂₉NO₆S

Beregnet (%): C, 63,68; H, 6,20; N, 2,97

Funnet (%): C, 63,79; H, 6,34; N, 2,93

10 Eksempel 30

(Z)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3-(6-isopropylindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 30)

2-(2,3-dihydroksypropyltio-3',4',5'-trimetoksyacetofenon (1,58 g) oppnådd i referanseeksempel 16 og 6-isopropylindol-

15 3-karbaldehyd (W095/14003) (935,0 mg) ble oppløst i etanol (10 ml) og piperidin (425,8 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 24 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. De
20 oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan (1:1) for å gi forbindelse 30 (1,23 g).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (d, J=6,9Hz, 6H), 2,33 (t, J=6,1Hz, 1H), 2,81 (dd, J=13,5, 8,7Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,08 (dd, J=13,5, 3,6Hz, 1H), 3,56 (m, 1 H), 3,63-3,83 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 4,19 (d, J=3,0Hz, 1H), 7,10 (s, 2H), 7,13 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,57 (d, J=3,0Hz, 1H), 8,92 (brs, 1H).
30

FAB-MS m/z = 486 (M⁺+1).

Elementæranalyse: C₂₆H₃₁NO₆S·0,6H₂O

Beregnet (%): C, 63,45; H, 6,62; N, 2,69

Funnet (%): C, 63,66; H, 6,71; N; 2,90

Eksempel 31

(Z)-3-(6-klorindol-3-yl)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 31)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon

5 (948,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 16 og 6-klorindol-3-karbaldehyd (W095/14003) (538,5 mg) ble oppløst i etanol (20 ml) og piperidin (255,0 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 38 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten
10 ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan (1:1) for å gi forbindelse 31 (270,3 mg).

15 ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2,51 (s, 1H), 2,86 (dd, J=13,9, 8,4Hz, 1H), 3,06 (dd, J=13,9, 4,0Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,97 (s, 3H), 4,04 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,16 (dd, J=8,9, 1,8Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,9Hz, 1H), 7,46 (d, J=1,8Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,57 (d, J=3,0Hz, 1H), 9,25 (s, 1H).

20 FAB-MS m/z = 478, 480 (M⁺+1)

Elementaranalyse: C₂₃H₂₄ClNO₆S·0,9H₂O

Beregnet (%): C, 57,83; H, 5,44; N, 2,93

Funnet (%): C, 57,89; H, 5,53; N, 2,93

Eksempel 32

(Z)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3-(6-fluorindol-3-yl)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 32)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon

30 (1,62 g) oppnådd i referanseeksempel 16 og 6-fluorindol-3-karbaldehyd [J. Med. Chem., 6, 716 (1963)] (838,2 mg) ble oppløst i etanol (10 ml), og piperidin (437,7 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 36 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under
35 redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå krystallene ble krystallisert på nytt fra etanol og ga forbindelse 32 (638,8 mg).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2,34 (t, J=6,3Hz, 1H), 2,84 (dd, J=13,8, 8,6Hz, 1H), 3,08 (dd, J=13,8, 3,8Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,97 (s, 3H),
5 3,99 (d, J=4,0Hz, 1H), 6,97 (td, J=8,9, 2,2Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,15 (dd, J=9,1, 2,2Hz, 1H), 7,45 (dd, J=8,9, 5,0Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,55 (d, J=2,6Hz, 1H), 9,10 (brs, 1H).

FAB-MS m/z = 462 (M⁺+1).

Elementæranalyse: C₂₃H₂₄FN₆O₆S

10 Beregnet (%): C, 59,86; H, 5,24; N, 3,04.

Funnet (%): C, 59,68; H, 5,17; N, 2,89.

Eksempel 33

(Z)-3-(6-acetamidoindol-3-yl)-2-(2,3-dihydroksypropyltio)-1-
15 (3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 33)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon
(1,58 g) oppnådd i referanseeksempel 16 og 6-acetoamidoindol-
3-karbaldehyd (W095/14003) (1,64 g) ble oppløst i etanol (20
ml) og piperidin (690,0 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt
20 av oppvarming under tilbakestrømming i 38 timer. De utfelte
krystallene ble samlet ved filtrering og de oppnådde rå
krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet
oppløsningsmiddel av etanol, metanol, N,N-dimetylformamid, og
vann for å gi forbindelse 33 (707,3 mg).

25 ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ 2,05 (s, 3H), 2,79 (dd, J=13,4, 6,9Hz, 1H), 2,91 (dd, J=13,4, 5,0Hz, 1H), 3,27-3,38 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 4,55 (t, J=5,7Hz, 1H), 4,86 (d, J=5,0Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,10 (dd, J=8,9,
30 1,5Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,9Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,5Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

EI-MS m/z = 500 (M⁺)

Elementæranalyse: C₂₅H₂₈N₂O₇S

Beregnet (%): C, 59,99; H, 5,64; N, 5,60

35 Funnet (%): C, 59,97; H, 5,74; N, 5,72

Eksempel 34

(Z)-3-(6-acetamido-1-metyllindol-3-yl)-2-(2,3-dihydroksyfenyltio)-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 34)

Forbindelse 33 (300,0 mg) oppnådd i eksempel 33 ble oppløst i et blandet oppløsningsmiddel av N,N-dimetylformamid og tetrahydrofuran (1:1) og metyljodid (93,6 mg) og deretter natriumhydrid (26,4 mg, 60% mineraloljedispersjon) ble tilsatt til dette, etterfulgt av omrøring i 1,5 timer. Reaksjonsoppløsningen ble fordelt mellom kloroform og vann, og det organiske laget ble i rekkefølge vasket med vann og en mett saltvannsoløsning, tørket over vannfri magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. De oppnådde rå krystallene ble vasket med kloroform og krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etanol, N,N-dimetylformamid og vann for å gi forbindelse 34 (249,7 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ 2,06 (s, 3H), 2,80 (dd, $J=13,2$, 7,3Hz, 1H), 2,91 (dd, $J=13,2$, 4,6Hz, 1H), 3,27-3,38 (m, 2H); 3,53 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,54 (brs, 1H), 4,85 (d, $J=4,6\text{Hz}$, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,14 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,40 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

EI-MS m/z = 514 (M^+).

Elementæranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$

Beregnet (%): C, 60,69; H, 5,88; N, 5,44.

Funnet (%): C, 60,73; H, 5,99; N, 5,29.

Eksempel 35

3-(indol-3-yl)-2-[(2S),(3R)-2,3,4-trihydroksybutyltio]-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 35)

3',4',5'-trimetoksy-2-[(2S),(3R)-2,3,4-trihydroksybutyltio]acetofenon (268,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 22 og indol-3-karbaldehyd (112,3 mg) ble oppløst i etanol (4 ml), og piperidin (66,0 mg) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 96 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå

krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan for å gi forbindelse 35 (56,9 mg).

5 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,96 (dd, $J=13,6$, 8,7Hz, 1H), 3,09 (dd, $J=13,6$, 4,0Hz, 1H), 3,23 (brs, 1H), 3,52-3,82 (m, 5H), 3,84 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,81 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,08 (s, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,42 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,49 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,65 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 9,56 (brs, 1H).

10 FAB-MS m/z = 474 (M^++1)

Elementæranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$

Beregnet (%): C, 59,52; H, 5,88; N, 2,89

Funnet (%): C, 59,60; H, 5,96; N, 2,86

15

Eksempel 36

3-(6-metyllindol-3-yl)-2-[(2S),(3R)-2,3,4-trihydroksybutyltio]-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 36)
3',4',5'-trimetoksy-2-[(2S),(3R)-2,3,4-trihydroksybutyltio]acetofenon (1,73 g) oppnådd i referanseeksempel 22 og 6-metyllindol-3-karbaldehyd (0,80 g) ble oppløst i etanol (10 ml) og piperidin (0,43 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i 26 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten
20 ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. Oppnådde krystaller ble krystallisert på nytt fra et blandet oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan for å gi forbindelse 36 (1,22 g).

30 $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 2,43 (s, 3H), 2,96 (dd, $J=13,6$, 8,7Hz, 1H), 3,10 (dd, $J=13,6$, 4,0Hz, 1H), 3,23 (brs, 1H), 3,53-3,82 (m, 5H), 3,84 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,84 (brs, 1H), 7,00 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,36 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,59 (d, $J=2,6\text{Hz}$, 1H), 9,39 (brs, 1H).

35

FAB-MS m/z = 488 (M^++1).

Elementæranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}$

Beregnet (%): C, 61,59; H, 6,00; N, 2,87

Funnet (%): C, 61,26; H, 6,12; N, 2,82

Eksempel 37

5 3-(6-metylindol-3-yl)-2-[(2R),(3S)-2,3,4-trihydroksybutyl-
tio]-1-(3,4,5-trimetoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 37)
3',4',5'-trimetoksy-2-[(2R),(3S)-2,3,4-trihydroksybutyl-
tio]acetofenon (1,73 g) oppnådd i referanseeksempel 23 og 6-
metylindol-3-karbaldehyd (0,80 g) ble oppløst i etanol (10
10 ml) og piperidin (0,43 g) ble tilsatt til dette, etterfulgt
av oppvarming under tilbakestrømming i 48 timer. Reaksjons-
oppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten
ble rensset ved silikagelkolonnekromatografi. De oppnådde rå
krystallene ble krystallisert på nytt fra et blandet
15 oppløsningsmiddel av etylacetat og heksan for å gi forbin-
delse 37 (1,12 g).

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 2,43 (s, 3H), 2,95 (dd, J=13,6,
8,7Hz, 1H), 3,10 (dd, J=13,6, 4,0Hz, 1H), 3,17 (brs, 1H),
20 3,53 (d, J=6,3Hz, 1H), 3,64-3,82 (m, 4H), 3,84 (s, 6H), 3,96
(s, 3H), 4,83 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,07
(s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,97 (s, 1H),
8,59 (d, J=2,6Hz, 1H), 9,36 (brs, 1H).

FAB-MS m/z = 488 (M⁺+1)

25 Elementæranalyse: C₂₅H₂₉N₇O₇S

Beregnet (%): C, 61,59; H, 6,00; N, 2,87

Funnet (%): C, 61,56; H, 6,14; N, 2,82

Eksempel 38

30 2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3-(indol-5-yl)-1-(3,4,5-tri-
metoksyfenyl)-2-propen-1-on (forbindelse 38a, forbindelse
38b)

2-(2,3-dihydroksypropyltio)-3',4',5'-trimetoksyacetofenon
(316,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 16 og indol-5-
35 karbaldehyd (145,0 mg) oppnådd i referanseeksempel 24 ble
oppløst i etanol (5 ml) og piperidin (850,0 mg) ble tilsatt
til dette, etterfulgt av oppvarming under tilbakestrømming i

72 timer. Reaksjonsoppløsningen ble konsentrert under redusert trykk og resten ble renset ved silikagelkolonnekromatografi. Den oppnådde blandingen ble renset ved preparativ HPLC (YMC pack ODS, SH-343-5, S-5, 250x20 mm, acetonitril:vann = 35:65) og eluatene ble konsentrert under redusert trykk for å gi forbindelse 38a (36,4 mg, Z-form) og forbindelse 38b (17,0 mg, E-form).

Forbindelse 38a:

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2,01 (brs, 1H), 2,62 (brs, 1H), 2,82 (dd, $J=13,8, 8,4\text{Hz}$, 1H), 2,99 (dd, $J=13,8, 4,0\text{Hz}$, 1H), 3,54 (dd, $J=11,8, 5,8\text{Hz}$, 1H), 3,66 (dd, $J=11,4, 3,5\text{Hz}$, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,99 (s, 3H), 6,64 (brs, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,46 (brd, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,84 (dd, $J=8,6, 1,3\text{Hz}$, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).
FAB-MS m/z = 444 (M^++1)

Forbindelse 38b:

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ 2,66 (brs, 1H), 2,81 (dd, $J=14,3, 6,9\text{Hz}$, 1H), 2,89 (dd, $J=14,3, 5,5\text{Hz}$, 1H), 3,23 (brs, 1H), 3,67-3,98 (m, 3H), 3,83 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 6,47 (brs, 1H), 7,03 (dd, $J=8,6, 1,3\text{Hz}$, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).
FAB-MS m/z = 444 (M^++1).

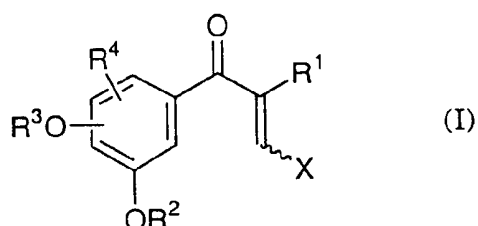
Industriell anvendbarhet

Ifølge foreliggende oppfinnelse blir det skaffet tilveie propenonderivater som har en meget god antitumoraktivitet.

P a t e n t k r a v

1.

Propenonderivat, k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t
 5 har formel (I):



15 hvor R¹ representerer eventuelt med en eller flere hydroksy
 substitueret C₁-C₆ alkyl eller YR⁵ (hvor Y representerer S,
 og R⁵ representerer med tri C₁-C₆-alkylsilyl, OH, karboksy,
 C₁-C₆-alkoksykarbonyl, fenoksy eller di-C₁-C₆-alkylamino
 20 substitueret eller usubstitueret fenyl, eller glykosyl; R² og
 R³ representerer uafhængig af hverandre C₁-C₆-alkyl eller C₁-
 C₆-alkoksy; og X representerer med C₁-C₆-alkyl, halogen eller
 alkanoylamino substitueret eller usubstitueret indolyl, eller
 et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 2.

Propenonderivat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
 ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R¹
 representerer YR⁵ (hvor Y og R⁵ har samme betydninger som
 30 definert over).

3. 35

Propenonderivat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav
 ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R¹
 representerer eventuelt med en eller flere hydroksy substi-
 35 tuert C₁-C₆-alkyl.

4.

Propenonderivat eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t X representerer med C₁-C₆-alkyl, halogen eller alkanoylamino substituert eller usubstituert indol-3-yl.

5.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d a t det inneholder forbindelsen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6.

Forbindelse for bruk som terapeutikum, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den har formel I.

7.

Anvendelse av forbindelse I til fremstilling av et legemiddel som har antitumorvirkning.

8.

Anvendelse av forbindelse I til fremstilling av et legemiddel som har immunsuppresiv aktivitet.

9.

Anvendelse av forbindelse I til fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av en autoimmun sykdom.