

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 891764 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **891764**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D209/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **13.04.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **13.04.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **15.10.1989**

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

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

14.04.1988 US 181334

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • ICI Americas INC, Concord Pike and Murphy Road, Wilmington, Del. 19897, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Matassa, Victor Giulio, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Heteroalifaattiset karboksiamidit

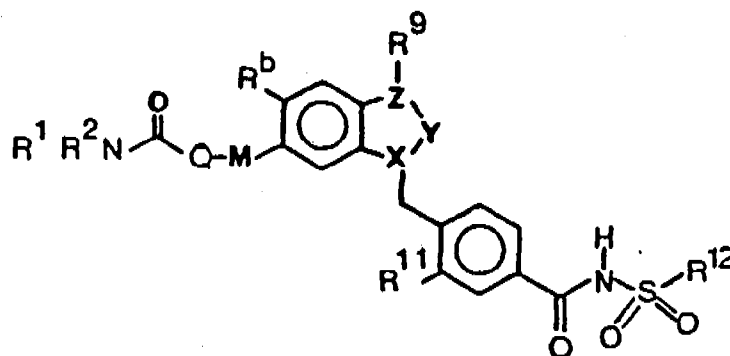
Heteroalifatiska karboxiamider

Heteroalifaattiset karboksiamidit

Tämä keksintö koskee uusia heteroalifaattisia karboksiamidijohdannaisia ja erityisesti tiettyjä uretaaneja ja ureoita, jotka vastustavat leukotrieeneinä tunnettujen, yhden tai useamman arakidoni happometaboliitin toimintaa (tämän jälkeen tähän viitataan "leukotrieenien vastaisina ominaisuuksina"). Uudet johdannaiset ovat käyttökelpoisia aina silloin, kun tällainen vastustuskyky on toivottavaa. Täten tällaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä sellaisten sairauksien hoidossa, jotka ovat leukotrieenin aiheuttamia, esimerkiksi allergisten sairauksien hoidossa kuten esimerkiksi astman hoidossa, tai tulehduksellisten sairauksien hoidossa tai endotoksisten tai traumaattisten shokkitilojen hoidossa. Keksintö koskee myös hoitomuotoja, joissa annetaan farmaseuttisia koostumuksia, ja menetelmiä ja välituotteita uusien johdannaisten valmistamiseksi.

EP-hakemusjulkaisussa nro 0179619 A1 käsitellään N-asyloituja johdannaisia joukosta indoleita, indatsoleita ja indoliineja, joissa aminoryhmä on bentsenoidirenkaassa ja joilla on leukotrieenejä vastustavia ominaisuuksia. Nyt on löydetty joukko indoleita ja indatsoleja, joissa on heteroalifaattinen karboksiamidisubstituentti bentsenoidirenkaassa ja joilla on yllättävästi kyky vastustaa yhtä tai useampaa arakidoni happometaboliittia, jotka tunnetaan leukotrieeneinä, ja tämä on keksinnön perusta.

Keksinnön mukaan aikaansaadaan yhdiste, jolla on kaava I



jossa ryhmä $>Z-Y-X<$ on (a) $>C=CR^a-N<$, (b) $>N-CR^a=C<$, (c) $>C=N-N<$ tai (d) $>N-N=C<$, joissa ">" tarkoittaa kahta erillistä sidosta;

radikaalit R^a , jos tämä on läsnä, ja R^b yhdessä merkitsevät (i) R^a , jos tämä on läsnä, ja R^b kumpikin vetyä, (ii) R^a klooria ja R^b kumpikin vetyä, (iii) R^a klooria ja R^b vetyä, (iii) R^a bromia ja R^b vetyä tai (iv) R^a , jos tämä on läsnä, ja R^b kumpikin klooria;

radikaalit R^1 ja R^2 merkitsevät (i) R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta vetyä, (C_{1-6}) -alkyyliä, joka mahdollisesti sisältää kaksois- tai kolmoissidoksen, (C_{3-6}) -sykloalkyyliä tai (C_{3-6}) -sykloalkyyli- (C_{1-4}) -alkyyliä, joissa sykloalkyyli-ryhmä tai sykloalkyyli-ryhmän sykloalkyyliosaa voi mahdollisesti sisältää kaksoissidoksen ja mahdollisesti 1 tai 2 (C_{1-3}) -alkyyli-ryhmää, tai (ii) R^1 ja R^2 yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat pyrrolidino-, piperidino-, pipeatsino-, morfolino- tai tiomorfolinorenkkaan, jossa renkaassa voi mahdollisesti olla 1-3 metyyli-ryhmää;

R^9 on vety, (C_{1-6}) -alkyyli, joka mahdollisesti sisältää kaksois- tai kolmoissidoksen, (C_{3-6}) -sykloalkyyli tai (C_{3-6}) -sykloalkyyli- (C_{1-4}) -alkyyli, joissa sykloalkyyli-ryhmä tai sykloalkyyli-ryhmän sykloalkyyliosaa saattaa mahdollisesti sisältää 1 tai 2 (C_{1-3}) -alkyyli-ryhmää;

Q on happi tai iminoryhmä, jolla on kaava $-NR^3-$, jossa R^3 on vety tai metyyli;

M on (C_{1-5}) -alkyleeniryhmä, jossa ketju, joka yhdistää Q:n bentseenidirenkaseen, sisältää 1-3 hiiliatomia;

R^{11} on vety, (C_{1-4}) -alkoksi, (C_{1-2}) -alkyyli tai hydroksi;

R^{12} on (C_{6-12}) -aryyli, heteroaryyli tai (C_{6-12}) -aryyli- (C_{1-4}) -alkyyli, joissa missä tahansa aromaattinen tai heteroaromaattinen osa voi mahdollisesti sisältää 1 tai 2 substituenttia, joka on halogeeni, (C_{1-4}) -alkyyli, (C_{1-4}) -alkoksi, trifluorimetyyli tai amino;

tai näiden suoloja, erityisesti farmaseuttisesti hyväksytäviä suoloja.

Huomion arvoisena pidetään sitä, että tietyt kaavan I mukaiset yhdisteet voivat sisältää asymmetrisesti substituoidun hiiliatomin, ja että ne voivat esiintyä ja ne voidaan eristää optisesti aktiivisina ja raseemisina muotoina. Lisäksi on huomion arvoista, että tietyt kaavan I mukaiset yhdisteet, esimerkiksi ne, jotka sisältävät kaksoissidoksen, voivat esiintyä ja ne voidaan eristää erillisinä stereoisomeerisina muotoina ("E" ja "Z") tästä ryhmästä. Jotkut yhdisteet voivat esiintyä useammassa kuin yhdessä tautomeerisessä muodossa. Joissakin yhdisteissä saattaa esiintyä polymorfismia. On katsottava, että esillä oleva keksintö käsittää minkä tahansa raseemisen, optisesti aktiivisen, tautomeerisen, polymorfisen tai stereoisomeerisen muodon tai niiden seokset, jolla muodolla on leukotrieenejä vastustavia ominaisuuksia, tavan ollessa hyvin tunnettu, miten valmistaa optisesti aktiivisia muotoja (esimerkiksi raseemisen muodon erottamisella tai syntetisoimalla optisesti aktiivisia lähtöaineita) ja yksittäisiä "E" ja "Z" stereoisomeereja (esimerkiksi erottamalla näiden seos kromatografisesti) ja kuinka määrittää leukotrieenien vastustavat ominaisuudet standarditesteillä, jotka kuvataan edempänä.

Tässä selityksessä R^1 , R^2 jne merkitsevät tavallisia radikaaleja eikä niillä ole muita merkityksiä. On katsottava, että yleinen termi "(C_{1-6})-alkyyli" tarkoittaa sekä suoraketjuista että haarautuneita alkyyli- ja radikaaleja, mutta viittaus yksittäisiin alkyyli- ja radikaaleihin kuten "propyyliin" tarkoittaa ainoastaan suoraketjuista ("normaalia") radikaalia haarautuneisiin isomeereihin kuten "isopropyyli" tultua viitatuksi erikoisesti. Sama menetelytapa pätee muihin yleisiin ryhmiin, esimerkiksi "alkyleeni" ja "alkenyleeni" jne. Heteroaryyli tarkoittaa 5-11 atomia sisältävää monosyklistä tai yhdistynyttä bisyklistä rengassysteemiä, joka sisältää ainakin yhden 5- tai 6-jäsenisen aromaattisen renkaan ja joka koostuu 1-10 hiilestä

ja 1-4 heteroatomista, joista kukin on toisistaan riippumatta happi, rikki tai typpi. Halogeeni on fluori, kloori, bromi tai jodi.

Kun R^1 , R^2 tai R^9 merkitsevät (C_{1-6})-alkyyliä, ovat ne erityisesti esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, 1-metyylipropyyli, 2-metyylipropyyli, pentyyli, 1-etyylipropyyli, 3-metyylibutyyli, heksyyli ja 4-metyylipentyyli, ja kun alkyyli-ryhmä sisältää mahdollisen kaksois- tai kolmoissidoksen, tarkoittavat ne erityisesti allyyliä, 2-metyyliprop-2-enyyliä, 3-metyylibut-3-enyyliä ja 2-propynyliä, 3-metyylibut-3-enyyliä ja 2-propynyliä.

Kun R^1 , R^2 tai R^9 merkitsee (C_{3-6})-sykloalkyyliä, on niillä erityisesti esimerkiksi merkitys syklopropyyli, syklopentyyli ja sykloheksyyli, ja kun sykloalkyyli-ryhmä sisältää mahdollisen kaksoissidoksen tai alkyyli-substituentin, on niillä erityisesti merkitys syklopentenyyli, sykloheksenyyli ja metyyli-syklobutyyli.

Kun R^1 , R^2 tai R^9 merkitsee (C_{3-6})-sykloalkyyli- (C_{1-4})-alkyyliä, on niillä erityisesti esimerkiksi merkitys syklopropyyli-metyyli, syklobutyyli-metyyli, syklopentyyli-metyyli, sykloheksyyli-metyyli, 1-syklopentyyli-etyyli ja 2-syklopentyyli-etyyli, ja kun sykloalkyyli-osa sisältää mahdollisen kaksoissidoksen tai alkyyli-substituentin, on niillä erityisesti merkitys metyyli-syklopentyyli-etyyli.

Kun R^1 ja R^2 yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat renkaan, on ryhmällä R^1R^2N erityisesti esimerkiksi merkitys pyrrolidino, piperidino, 4-metyylipiperatsino ja morfolino.

M merkitsee erityisesti esimerkiksi metyleeniä, etaani-1,2-diyyliä, propaani-1,2-diyyliä, 2-metyylipropaani-1,2-diyyliä ja butaani-1,3-diyyliä.

Kun R^{11} on (C_{1-4})-alkoksi, on sillä erityisesti esimerkiksi merkitys metoksi, etoksi tai propoksi, ja kun se on (C_{1-2})-alkyyli, on sillä erityisesti merkitys metyyli tai etyyli.

Kun R^{12} merkitsee (C_{6-12}) -aryyliä, on sillä erityisesti esimerkiksi merkitys fenyyli tai naftyyli; kun R^{12} on heteroaryyli, tienyyliä, furyyliä tai pyridyyliä; ja kun R^{12} on $(6-12)$ -aryyli- (C_{1-4}) -alkyyli, fenyylimetyyliä, 2-fenyylietyyliä ja 3-fenyylipropyyliä. Kun R^{12} :n aromaattisessa tai heteroaromaattisessa osassa on mahdollisesti substituentti, on substituentilla erityisesti esimerkiksi merkitys fluori, kloori, bromi, metyyli, etyyli, metoksi, etoksi, trifluorimetyyli tai amino.

10 Erityisemmät merkitykset, jotka ovat toisistaan riippumattomia, kaavan I mukaisen yhdisteen radikaaleille on lueteltu edempänä.

Erityisemmin R^1 :llä, R^2 :llä ja R^9 :llä on toisistaan riippumatta merkitys vety, (C_{1-4}) -alkyyli, joka mahdollisesti sisältää kaksoissidoksen, (C_{3-5}) -sykloalkyyli tai (C_{3-5}) -sykloalkyyli- (C_{1-2}) -alkyyli.

15 Ryhmällä R^1R^2N , kun R^1 ja R^2 yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat renkaan, on tällä ryhmällä erityisemmin merkitys pyrrolidino tai morfolino.

20 M:llä on erityisemmin merkitys (C_{1-3}) -alkyleeni-ryhmä.

R^{11} :sta on erityisemmin merkitys vety tai (C_{1-2}) -alkoksi. R^{12} :sta on erityisemmin merkitys fenyyli (mahdollisesti substituoitu metyyllillä, kloorilla, bromilla, 25 fluorilla tai metoksilla), pyridyyli tai tienyyli.

Tyypilliset kaavan I mukaisen yhdisteen radikaalien ja ryhmien merkitykset, jotka ovat toisistaan riippumattomia, on lueteltu alla.

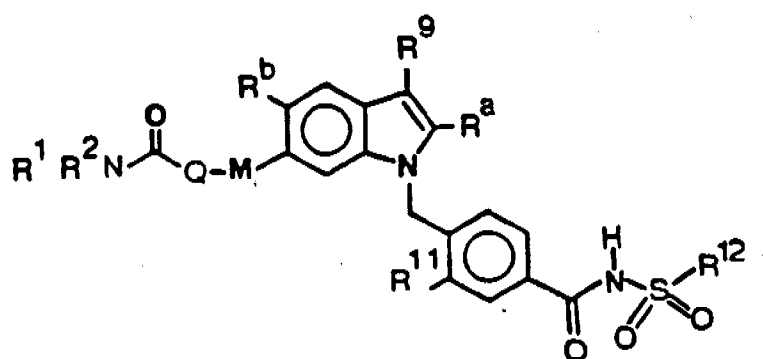
30 R^1 tai R^2 , kun se on (C_{1-4}) -alkyyli, on tyypillisesti metyyli. Ryhmä R^1R^2N , kun R^1 ja R^2 yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat renkaan, on tyypillisesti morfolino. R^9 , kun se on (C_{1-6}) -alkyyli, on tyypillisesti metyyli tai propyyli. Q on tyypillisesti imino, jolla on kaava $-NR^3-$. R^3 on tyypillisesti

ti vety. M on tyypillisesti etyleeni. R^a ja R^b ovat tyypillisesti kumpikin vetyjä. R^{11} on tyypillisesti metoksi. R^{12} on tyypillisesti 2-kloorifenyyli tai 2-metyylifenyyli.

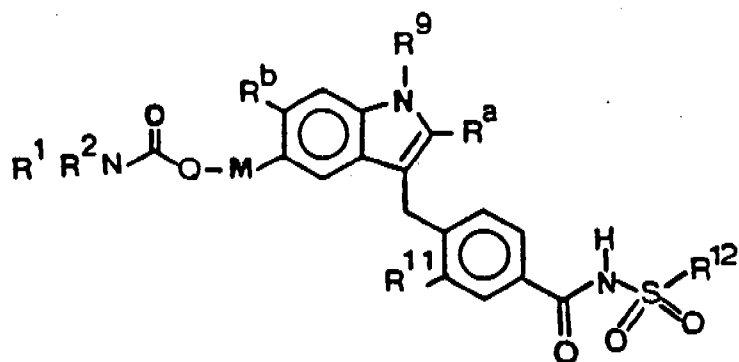
Kun R^{12} on substituoitu fenyyli, on edullista, että
5 substituentti on 2-asemassa.

On huomion arvoista, että edellä mainittuihin määritelmiin kuuluu joukko yhdisteiden aliryhmiä, esimerkiksi:

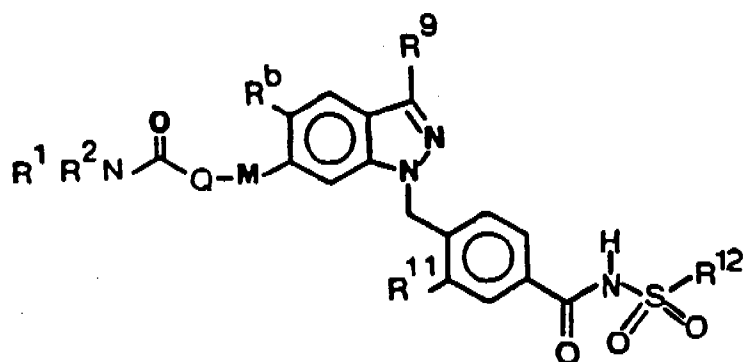
- (a) kaavan Ia mukaiset indolit,
- 10 (b) kaavan Ib mukaiset muunnetut indolit,
- (c) kaavan Ic mukaiset indatsolit ja (d) kaavan Id mukaiset muunnetut indatsolit:



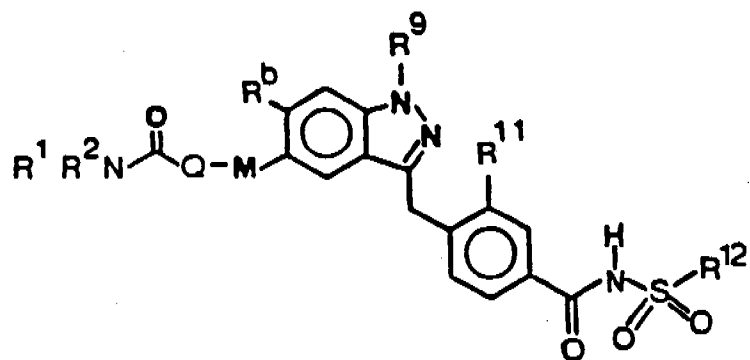
1a



1b



1c



1d

joissa R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^9 , Q , M , R^{11} ja R^{12} tarkoittavat mitä tahansa kaavan I mukaiselle yhdisteelle edellä määritellyistä merkityksistä, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

5 Edullinen aliryhmistä on kaavan Ib mukainen aliryhmä. Kaavan Ib mukaisten yhdisteiden radikaalien ja ryhmien edullisia merkityksiä ovat esimerkiksi ne, jotka on lueteltu edellä tyyppillisinä kaavan I mukaiselle yhdisteelle.

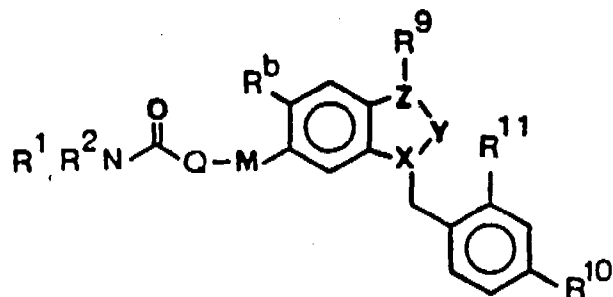
Keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä ovat 4-[5-
10 [2-(N' , N' -dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yyli-
metyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi ja 4-[5-[2-(N' , N' -dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-
indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksi-N-(2-kloorifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät
15 suolat.

Esimerkkejä sopivista farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista ovat emästen kanssa muodostetut suolat, jotka muodostavat fysiologisesti hyväksyttävän kationin, niin kuin alkalimetalli-(erityisesti natrium ja kalium),
20 maa-alkalimetalli-(erityisesti kalsium ja magnesium), alumiini- ja ammoniumsuolat, kuten myös sopivien orgaanisten emästen kanssa, kuten trietyyliamiinin, morfoliinin, piperidiinin tai trietanoliamiinin kanssa muodostetut suolat. Sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyvin emäksisiä, sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä
25 suoloja ovat esimerkiksi happoadditiosuolat, kuten ne, jotka on valmistettu vahvan hapon, esimerkiksi kloorivetyhapon, rikkihapon tai fosforihapon kanssa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä, joilla valmistetaan rakenteellisesti analogisia heterosyklisiä yhdisteitä. Tällaiset kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmät kuuluvat myös keksinnön piiriin ja ne kuvataan seuraavissa menettelytavoissa, joissa yleisten radikaalien merkitykset ovat samat kuin
35 edellä.

(A) Kaavan III mukainen yhdiste

5



10

jossa R^{10} on karboksi (johon yhdisteeseen viitataan tämän jälkeen "kaavan III mukaisena happona"), saatetaan reagoimaan sulfoniamidijohdannaisen kanssa, jolla on kaava $R^{12} \cdot SO_2 \cdot NH_2$, dehydratoivan aineen läsnäollessa tai kaavan

15 III mukaisen hapon reaktiivinen johdannainen saatetaan reagoimaan sulfoniamidin kanssa, jolla on kaava $R^{12} \cdot SO_2 \cdot NH_2$, tai sen suolan kanssa.

Täten esimerkiksi kaavan III mukainen vapaa happo voidaan saattaa reagoimaan sopivan dehydratoivan aineen,

20 esimerkiksi disykloheksyylikarbodiimidin tai 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodiimidin kanssa, tai sen vetykloridi- tai vetybromidisuolan kanssa, mahdollisesti yhdessä orgaanisen emäksen, esimerkiksi 4-dimetyyliamino-

pyridiinin kanssa, ja sulfoniamidin kanssa, jolla on kaava

25 $R^{12} \cdot SO_2 \cdot NH_2$ sopivan liuottimen tai laimentimen, esimerkiksi metyleenikloridfin, läsnäollessa, esimerkiksi 10-50°C:seen lämpötilassa, mutta edullisesti ympäristön lämpötilassa tai sitä lähellä olevassa lämpötilassa.

Vaihtoehtoisesti kaavan III mukaisen hapon reaktiivinen johdannainen, esimerkiksi happohalidi (kuten happokloridi), happoanhydridi tai happoanhydridien seos (kuten sellainen, joka on muodostettu N,N-difenyylikarbamiinihapposta ja kaavan I mukaisesta haposta antamalla jälkimmäisen hapon natriumsuolan reagoita N,N-difenyylikarbamoyyli-

30

pyridiniumkloridin kanssa), voidaan saattaa reagoimaan sopivan kaavan $R^{12}.SO_2.NH_2$ mukaisen sulfonamidin alkalimetallisuolan kanssa (kuten litium-, natrium- tai kaliumsuolan kanssa) tavallisesti ympäristön lämpötilassa tai ympäristön lämpötilaa lähellä olevassa lämpötilassa ja sopivassa liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, dimetyyliformamidissa tai metyleenikloridissa.

Kaavan III mukainen happo, jossa R^{10} on karboksiryhmä, voidaan saada hajottamalla sopiva kaavan III mukainen esteri, jossa R^{10} on $COOR^h$, jossa R^h tarkoituksenmukaisesti poistettavissa oleva hapon suojaryhmä, (johon yhdisteeseen viitataan tämän jälkeen "kaavan III mukaisena esterinä"), esimerkiksi fenyyli, bentsyyli tai (C_{1-6}) -alkyyli, jossa on mahdollisesti substituenttina asetoksi, (C_{1-4}) -alkoksi tai (C_{1-4}) -alkyyli. R^h :lla on erityisesti esimerkiksi merkitys metyyli, etyyli, propyyli, t-butyyl, asetoksimetyyli, metoksimetyyli, 2-metoksietyyli, metyyli-
tiometyyli, fenyyli tai bentsyyli.

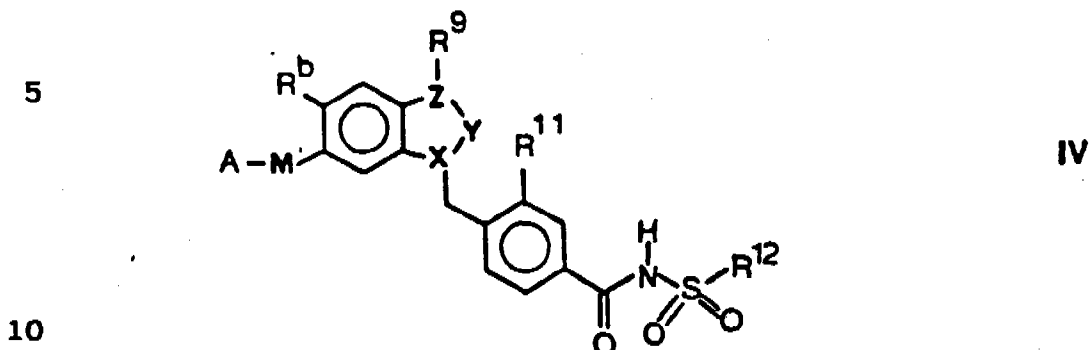
Kaavan III mukaiset lähtöhapot, jossa R^{10} on karboksi, ovat aktiivisia leukotrieenien vastustajia ja ne kuuluvat keksinnön suojapiiriin. Lisäksi tietyt kaavan III mukaiset vastaavat esterit, joissa R^{10} on $COOR^h$, voivat olla alunperinkin leukotrieenien vastustajia (niin kuin esimerkiksi muutettaessa ne in vivo vastaaviksi karboksyylihapoiksi), esimerkiksi sellaiset, joissa R^h on (C_{1-6}) -alkyyli, ja myös ne kuuluvat keksinnön piiriin.

On huomion arvoista, että kaavan III mukaisen esterin hajottaminen voidaan suorittaa mitä tahansa menetelmää käyttäen, joka tunnetaan orgaanisessa kemiassa. Täten se voidaan suorittaa esimerkiksi tavanomaisella hydrolyysillä happamissa tai emäksisissä olosuhteissa siten, että tarpeen mukaan molekyylissä olevien muiden funktionaalisten ryhmien hydrolyyttinen poistuminen on minimoitu. Kun R^h on metyyli, esteri voidaan myös hajottaa nukleo-

fiiliselä demetyloinnilla esimerkiksi litiumtioetoksidin kanssa sellaisessa liuottimessa kuin N,N'-dimetyyliäpropyleeniurea. Vaihtoehtoisesti tietyissä olosuhteissa, esimerkiksi kun R^h on t-butyyli, voidaan hajottaminen mahdollisesti suorittaa termisesti, esimerkiksi kuumentamalla kaavan III mukaista esterää esimerkiksi 100-150°C:een lämpötilassa yksistään tai sopivassa liuottimessa tai laimentimessa kuten difenyylietterissä. Lisäksi, kun R^h on t-bvutyyli, hajottaminen voidaan suorittaa esimerkiksi käyttämällä trimetyylisilyylitriflaattia ja sitten vettä tavalliseen tapaan. Edelleen tietyissä olosuhteissa, esimerkiksi kun R^h on bentsyyli, hajottaminen voidaan mahdollisesti suorittaa pelkistävästi, esimerkiksi käyttämällä vetyä noin ilmakehän paineessa sopivan katalyytin läsnäollessa, kuten palladiumin tai platinan läsnäollessa, tarkoituksenmukaisesti puuhiilen päällä.

Edullisessa menetelmässä kaavan III mukaisen esterin hajottamiseksi esteri saatetaan reagoimaan sopivan emäksen, esimerkiksi alkali- tai maa-alkalimetallihydroksidin tai -karbonaatin kanssa (kuten litiumhydroksidin, kaliumhydroksidin, natriumhydroksidin, kalsiumhydroksidin tai kaliumhydroksidin kanssa) sopivassa vesipitoisessa liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi vedessä, mahdollisesti yhdessä veteen sekoittuvan alkanolin, glykolin, ketonin tai eetterin kanssa (kuten metanolin, etanolin, etyleeniglykolin, 2-metoksietanolin, asetonin, metyylietyyliäketonin, tetrahydrofuraanin tai 1,2-dimetoksietaanin kanssa), esimerkiksi 15-100°C:een lämpötilassa ja ja tarkoituksenmukaisesti ympäristön lämpötilassa tai tätä lähellä olevassa lämpötilassa. Kun tällaista menetelmää käytetään, muodostunut kaavan III mukainen karboksyyliähapo, jota käytetään hydrolyysissä, ja se voidaan eristää sellaisenaan tai muuttaa vapaaksi happomuodoksi tavanomaisin happameksi tekemisen menetelmin, esimerkiksi saattamalla se reagoimaan sopivan vahvan hapon kuten kloorivetyhapon tai rikkihapon kanssa.

(B) Asyloimalla kaavan IV mukainen alkoholi tai amiini



jossa A on -OH, happohalidin kanssa, jolla on kaava $R^{12}.SO_2.NH_2$, tai (kun R^2 on vety) isosyanaatin kanssa, jolla on kaava R^1NCO .

15 Kun happohalidia käytetään asylointiaineena, käytetään tarkoituksenmukaisesti myös sopivaa emästä kuten trietyyliamiinia, 4-metyylimorfoliinia, pyridiiniä, 2,6-lutidiinia tai 4-dimetyyliaminopyridiiniä, edullisesti yhdessä sopivan inertin liuottimen tai laimentimen, esimerkiksi dikloorimetaanin, dietyylieetterin, tetrahydrofuraanin tai 1,2-dimetoksietaanin kanssa. Yleensä asylointi suoritetaan esimerkiksi -20 - 60°C:een lämpötilassa ja tarkoituksenmukaisesti ympäristön lämpötilassa tai sitä lähellä olevassa lämpötilassa.

25 (C) Pelkistämällä kaavan I mukaisessa yhdisteessä oleva kaksoissidos, jossa kaavassa R^1 , R^2 tai R^9 sisältää kaksoissidoksen, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 , R^2 tai R^9 ei sisällä kaksoissidosta, tai pelkistämällä yhdisteen kaksoissidos, joka yhdiste vastaa kaavan I mukaista yhdistettä, mutta jossa M:ää vastaava ketju sisältää kaksoissidoksen, jolloin aikaansaad

30

35

Edullisia pelkistysolosuhteita on esimerkiksi katalyyttinen hydrogenointi palladiumilla hiilen päällä sopivassa liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa, etyyli-

asetaatissa tai tetrahydrofuraanissa ympäristön lämpötilassa ja mahdollisesti ekvivalentin emäsmäärän lisääminen, kuten esimerkiksi kaliumhydroksidin tai trietyyliamiinin lisääminen.

- 5 (D) Kaavan I mukaisen yhdisteen tapauksessa, jossa $>Z-Y-X-<$ on (b) tai (c) eikä R^9 ole vety, saattamalla kaavan I mukainen vastaava imiini, jossa $>Z-Y-X-<$ on (b) tai (d) ja R^9 on vety, reagoimaan reagenssin kanssa, jolla on kaava $R^9.U$, jossa U on sopiva lähtevä ryhmä, esimerkiksi
- 10 kloori, bromi, jodi, metaanisulfonyylioksi tai p-tolueenisulfonyylioksi.

- Reaktio suoritetaan edullisesti sopivan emäksen läsnäollessa, esimerkiksi alkalimetallihydridin kuten natrium- tai kaliumhydridin läsnäollessa sopivassa inertissä
- 15 liuottimessa tai laimentimessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, 1,2-dimetoksietaanissa, N-metyylipyrrolidonissa tai N,N-dimetyyliformamidissa. Vaihtoehtoisesti kaavan I mukaista yhdistettä voidaan käyttää sen esimuodossa vedetömänä alkalidimetallisuolana, jolloin esimerkiksi edeltävä reaktio tapahtuu sopivan emäksen kuten natrium- tai
- 20 kaliummetoksidin, t-butoksidin tai hydridin tai butyyllitiumin kanssa, joissa tapauksissa voidaan käyttää useampia tavanomaisia liuottimia tai laimentimia reaktiossa alkylointiaineen kanssa. Kussakin tapauksessa alkylointi yleensä suoritetaan esimerkiksi $-10 - 40^{\circ}\text{C}$:een lämpötilassa ja tarkoituksenmukaisesti ympäristön lämpötilassa tai sitä lähellä olevassa lämpötilassa.

- (E) Kaavan I mukaisen yhdisteen tapauksessa, jossa Q on $-\text{NR}^3-$ ja R^3 on vety, saattamalla kaavan $R^1R^2\text{NH}$ mukainen amiini reagoimaan kaavan IV mukaisen vastaavan isosyanaatin kanssa, jossa A on $-\text{NCO}$.
- 30

- Reaktio voidaan suorittaa muodostamalla kaavan IV mukainen isosyanaatti in situ, jossa kaavassa A on $-\text{NCO}$, vastaavasta kaavan IV mukaisesta haposta, jossa A on
- 35 $-\text{COOH}$, käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2,

osassa a on kuvattu kaavan III mukaisen yhdisteen valmistamiseksi.

Saattaa olla toivottavaa käyttää mahdollisesti suojaavaa ryhmää kaikissa tai osassa edellä kuvatuissa menetelmissä (A)-(E); suojaava ryhmä voidaan sitten poistaa, kun lopputuote muodostetaan.

Farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan saada käyttämällä hyvin tunnettuja standardimenetelmiä, esimerkiksi antamalla kaavan I mukaisen yhdisteen reagoida sopivan emäksen kanssa, jolloin saadaan fysiologisesti hyväksyttävä kationi, tai antamalla sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen, joka on hyvin emäksinen, reagoida sopivan hapon kanssa, jolloin saadaan fysiologisesti hyväksyttävä anioni.

Jos lähtöaineita ei ole kaupallisesti saatavissa edellä mainittuja menetelmiä varten, voidaan ne valmistaa menetelmillä, joita esiintyy heterosyklisen kemian standarditekniikassa; tekniikka, joka on analoginen tunnettujen, rakenteellisesti samanlaisten yhdisteiden synteisien kanssa ja edellä kuvattujen menetelmien tai esimerkeissä kuvattujen menetelmien kanssa.

Yleensä kaavojen III ja IV mukaisten lähtöaineiden valmistaminen voi alkaa sopivasta heterosyklistä, jossa on yksinkertainen substituentti asemassa, johon ryhmä $R^1R^2N.CO.Q.M-$ liittyy, esimerkiksi 5-syaani-indolista. Lisäämällä vaadittavat substituentit kohtiin X ja Z heterosyklisessä renkaassa ja valmistamalla edelleen sivuketju, joka liittyy bentsenoidirenkaassa M-asemaan, ja lisäämällä substituentit kohtiin R^a ja R^b , kun R^a ja R^b eivät ole vetyjä, voidaan halutut lähtöaineet aikaansaada. Alan ammattimiehelle on selvää, että järjestystä, kuinka eri ryhmät kiinnitetään heterosykliseen renkaaseen kohtiin R^a , R^b , X ja Z ja sivuketjun $R^1R^2N.CO.Q.M-$ valmistaminen, voidaan vaihdella ottamalla huomioon sopiva järjestys, suojaavat ryhmät, reaktiivisten ryhmien läsnäolo jne. Kunkin

ryhmän kiinnittäminen kuvataan sedn tähden erikseen.

Reitit substituenttien kiinnittämiseksi kohtiin X ja Z heterosyklisessä renkaassa (jossa R^a , jos tämä on läsnä, ja R^b ovat kumpikin vetyjä) on kuvattu kaavioissa 5 Ia-Id. Näissä kaavioissa R^c voi olla ryhmä $R^1R^2N.CO.Q.M$ -tai edullisemmin ryhmän, kuten esimerkiksi syaanin, formyylin, tai karbometoksin välituote tai prekursori, kuten edempänä kuvataan; U voi olla lähtevä ryhmä, erityisesti bromi, ja V voi olla halogeeniryhmä.

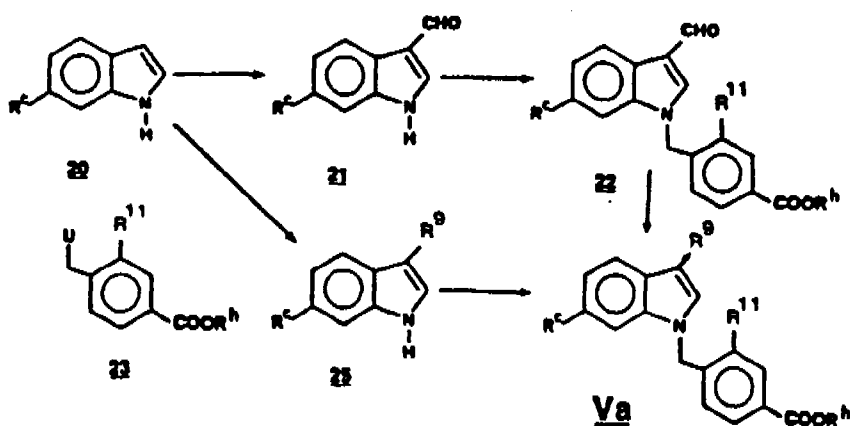
10 Välituotteet, jotka ovat indoleja, voidaan valmistaa käyttämällä kaaviossa Ia kuvattuja reittejä.

Kaavio Ia

15

20

25



30

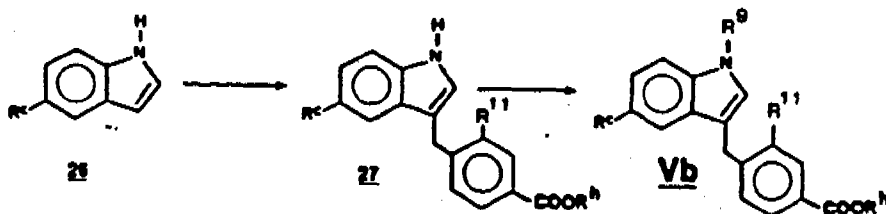
35

Täten kaavan 20 mukainen indoli voidaan formyloida, jolloin saadaan kaavan 21 mukainen 3-formyyli-indoli, joka edelleen voidaan muuttaa kaavan 22 mukaiseksi bentsyloiksi johdannaiseksi alkyloimalla se kaavan 23 mukaisella substituoidulla bentsyyliyhdisteellä. Muuttamalla edelleen 3-formyyli-ryhmä ryhmäksi, jolla on kaava R^9 , käyttämällä sopivia menetelmiä, kaavan 22 mukainen yhdiste voidaan muuttaa vastaavaksi kaavan Va mukaiseksi yhdisteeksi. Vaihtoehtoisesti kaavan 20 mukainen indoli voidaan alkyloida 3-asemassa käyttämällä esimerkiksi hopeakarbonaattia

ja hyvin reaktiivista alkylointiaainetta, jolla on kaava $R^9.V$, erityisesti, jossa V on bromi tai kloori, jolloin saadaan kaavan 25 mukainen indoli. Kaavan 25 mukainen indoli voidaan alkyloida kaavan 23 mukaisella yhdisteellä, jolloin saadaan kaavan Va mukainen välituote.

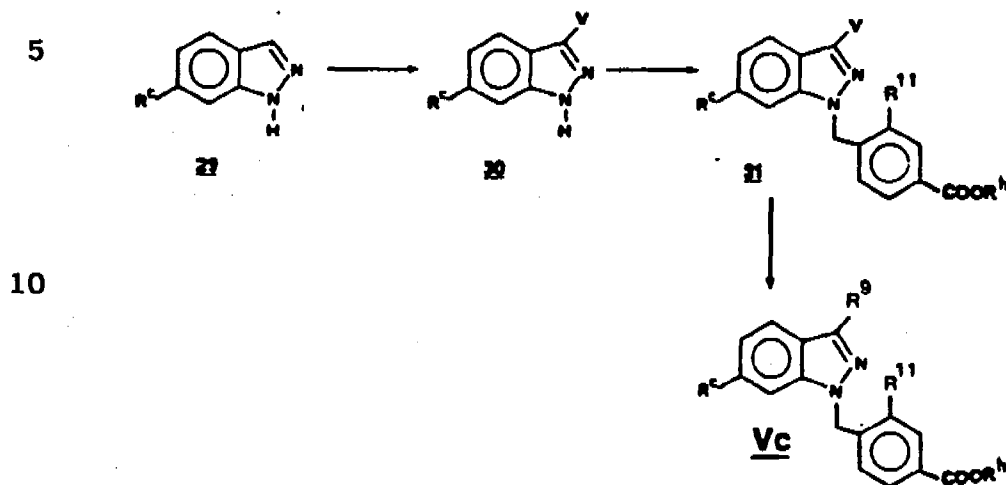
Välituotteet, jotka ovat "muutettuja indoleja", voidaan valmistaa käyttämällä kaaviossa Ib kuvattua reittiä.

Kaavio Ib



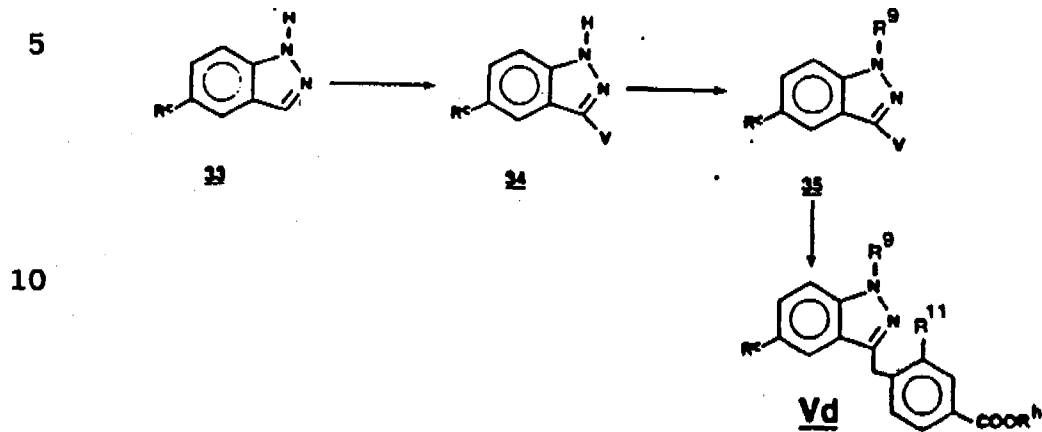
Täten kaavan 26 mukainen indoli voidaan alkyloida käyttämällä esimerkiksi hopeakarbonaattia ja kaavan 23 mukaista yhdistettä, jolloin saadaan kaavan 27 mukainen indoli. Kiinnittämällä ryhmä R^9 sopivalla tavalla, joka on samanlainen menetelmän (D) tavan kanssa, kaavan 27 mukainen indoli voidaan muuttaa vastaavaksi kaavan Vb mukaiseksi indoliksi.

Välituotteet, jotka ovat indatsoleja, voidaan valmistaa käyttämällä kaaviossa Ic kuvattua reittiä.

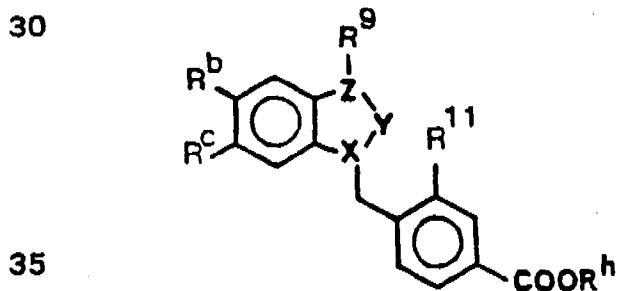
Kaavio Ic

Täten kaava 29 mukainen indatsoli voidaan halogenoida, jolloin saadaan kaavan 30 mukainen indatsoli, erityisesti sellainen, jossa V on kloori tai bromi. Kaavan 30 mukainen indatsoli, tarkoituksenmukaisesti natriumsuolana, voidaan käsitellä kaavan 23 mukaisella alkylointiaineella, jolloin saadaan kaavan 31 mukainen indatsoli. Kaavan Vc mukaisen indatsolin saamiseksi, jossa R^9 on vety, V-ryhmä kaavan 31 mukaisesta indatsolistä voidaan poistaa pelkistävästi. Muiden R^9 :ää tarkoittavien ryhmien kiinnittämiseksi kaavan 31 mukainen indatsoli voidaan substituoida 3-asemaan siirtymämetallin katalysoimalla ristiinkytkeäreaktiolla, jonka jälkeen valmistetaan ryhmä, joka kiinnitetään tarpeen mukaan R^9 :n aikaansaamiseksi käyttämällä tarkoituksenmukaista metodologiaa.

Välituotteet, jotka ovat "muunnettuja indatsoleja", voidaan valmistaa käyttämällä kaaviossa Id kuvattua reittiä.

Kaavio Id

Täten kaavan 33 mukainen indatsoli voidaan halogenoida, jolloin saadaan kaavan 34 mukainen indatsoli, erityisesti sellainen, jossa V on bromi. Kaavan 34 mukainen indatsoli, tarkoituksenmukaisesti natriumsuolana, voidaan alkyloida reagenssilla, jolla on kaava $U.R^9$, jolloin saadaan vastaava kaavan 35 mukainen indatsoli. Käyttämällä ristiinkytkeä reaktiota, jossa käytetään siirtymämetallikatalyyttiä kuten esimerkiksi dikloori-[1,1'-bis-(difenyylifosfino)-ferroseeni]-palladiumia(II), ja kaavan 23 mukais-
 20 ta yhdistettä, jossa U on esimerkiksi bromi, voidaan kaavan 34 mukainen indatsoli muuttaa kaavan Vd mukaiseksi indatsoliksi.



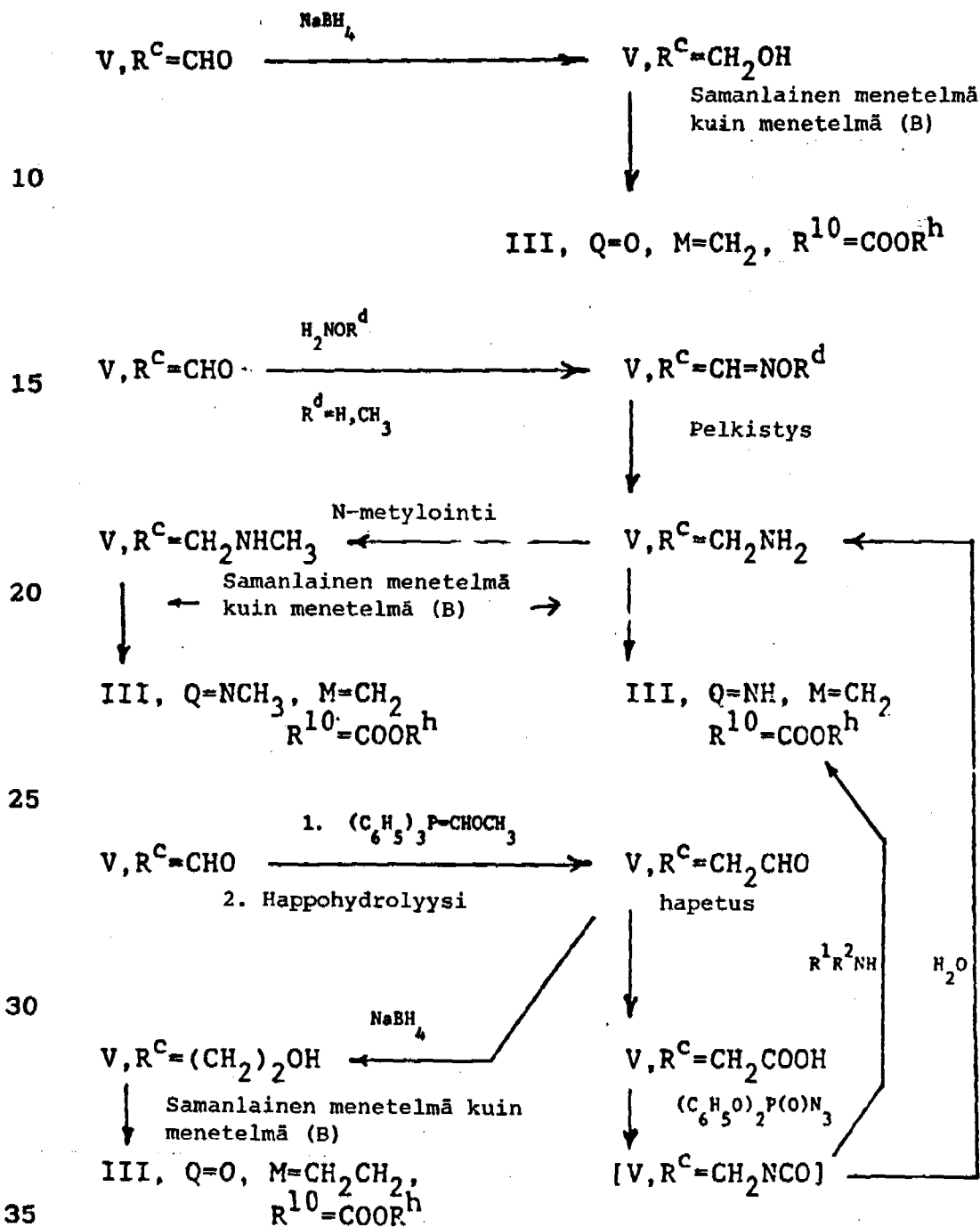
V

Kaavan V mukainen välituote, jossa R^a , jos tämä on läsnä, ja R^b ovat kumpikin vetyjä (ts välituote on kaavan Va, Vb, Vc tai Vd mukainen), voidaan muuttaa vastaavaksi kaavan III tai kaavan IV mukaiseksi lähtöaineeksi tavanomaisella menetelmällä, kuten esimerkiksi sellaisella, joka kuvataan esimerkeissä ja alla. Kaavan V mukainen yhdiste, jossa R^c on syaani, voidaan pelkistää vastaavaksi kaavan V mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^c on formyyli, käyttämällä esimerkiksi samaa menetelmää kuin esimerkissä 1, osassa b, joka soveltuu yleiseksi välituotteeksi kiinnitettäessä kaavan $R^1R^2N.CO.Q.M$ - mukainen sivuketju. Vastaaviin kaavan III mukaisiin yhdisteisiin, joissa R^{10} on $COOR^h$, liittyvät vaihe-esimerkit esitetään kaaviossa II.

Kaavan III mukaiset välituotteet, joissa R^a , jos tämä on läsnä, ja R^b ovat vetyjä ja R^{10} on $COOR^h$, voidaan tarkoituksenmukaisesti muuttaa vastaaviksi kaavan III mukaisiksi välituotteiksi, joissa A on $COOH^h$ ja joissa R^a on kloori ja R^b on vety; joissa R^a on bromi ja R^b ovat kumpikin kloorreja. Täten kaavan III mukainen esteri, jossa R^{10} on $COOR^h$ ja R^a on läsnä ja R^a ja R^b ovat kumpikin vetyjä, voidaan käsitellä yhdellä mooliekvivalentilla N-kloorisukkiini-imidiä tai N-bromisukkiini-imidiä vastaavasti inertissä liuottimessa esimerkiksi samalla tavalla kuin esimerkissä 10, osassa a on kuvattu, jolloin saadaan vastaava kaavan III mukainen esteri, jossa R^{10} on $COOR^h$ ja R^a ja kloori ja R^b on vety tai jossa R^a on bromi ja R^b on vety vastaavasti. Samalla tavoin kaavan III mukainen esteri, jossa $>Z-Y-X-<$ on $>N-CR^a=C<$ ja $COOR^h$ ja jossa R^a ja R^b ovat kumpikin vetyjä, voidaan käsitellä ainakin kahdella mooliekvivalentilla N-kloorisukkiini-imidiä inertissä liuottimessa, esimerkiksi samalla tavalla kuin esimerkissä 12, osassa a on kuvattu, jolloin saadaan vastaava kaavan III mukainen esteri, jossa R^{10} on $COOR^h$ ja jossa R^a ja R^b ovat kumpikin kloorreja.

Kaavio II

Vaihe-esimerkit muutettaessa kaavan V mukainen yhdiste, jossa R^C on formyyli ($V, R^C = \text{CHO}$), kaavan III mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^{10} on COOR^h (III, $R^{10} = \text{COOR}^h$).



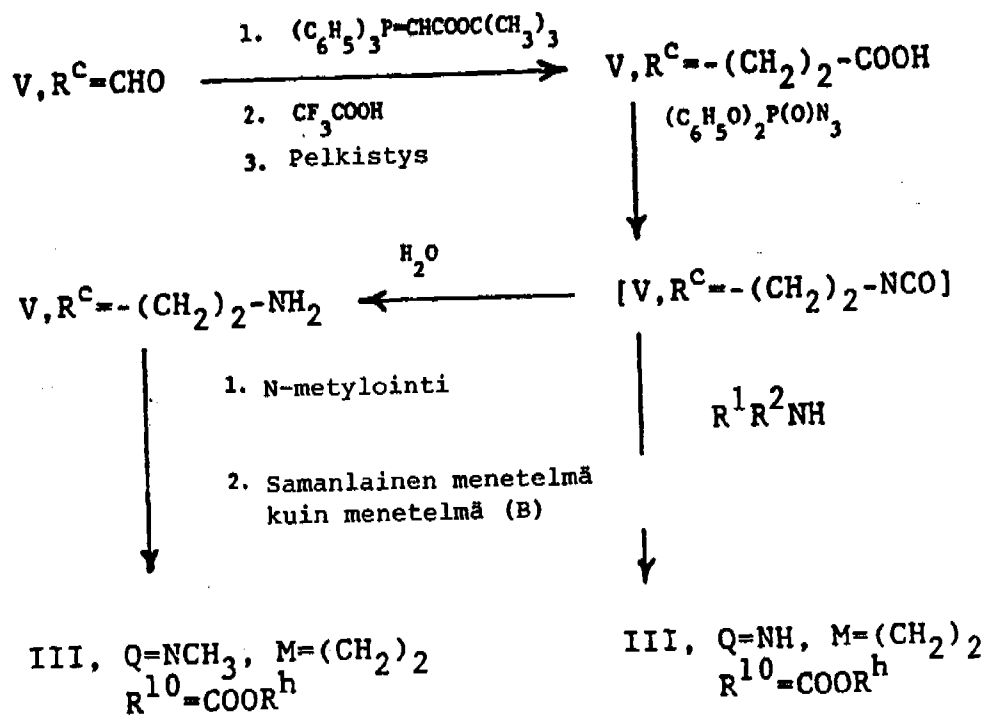
Kaavio II - jatkoa

5

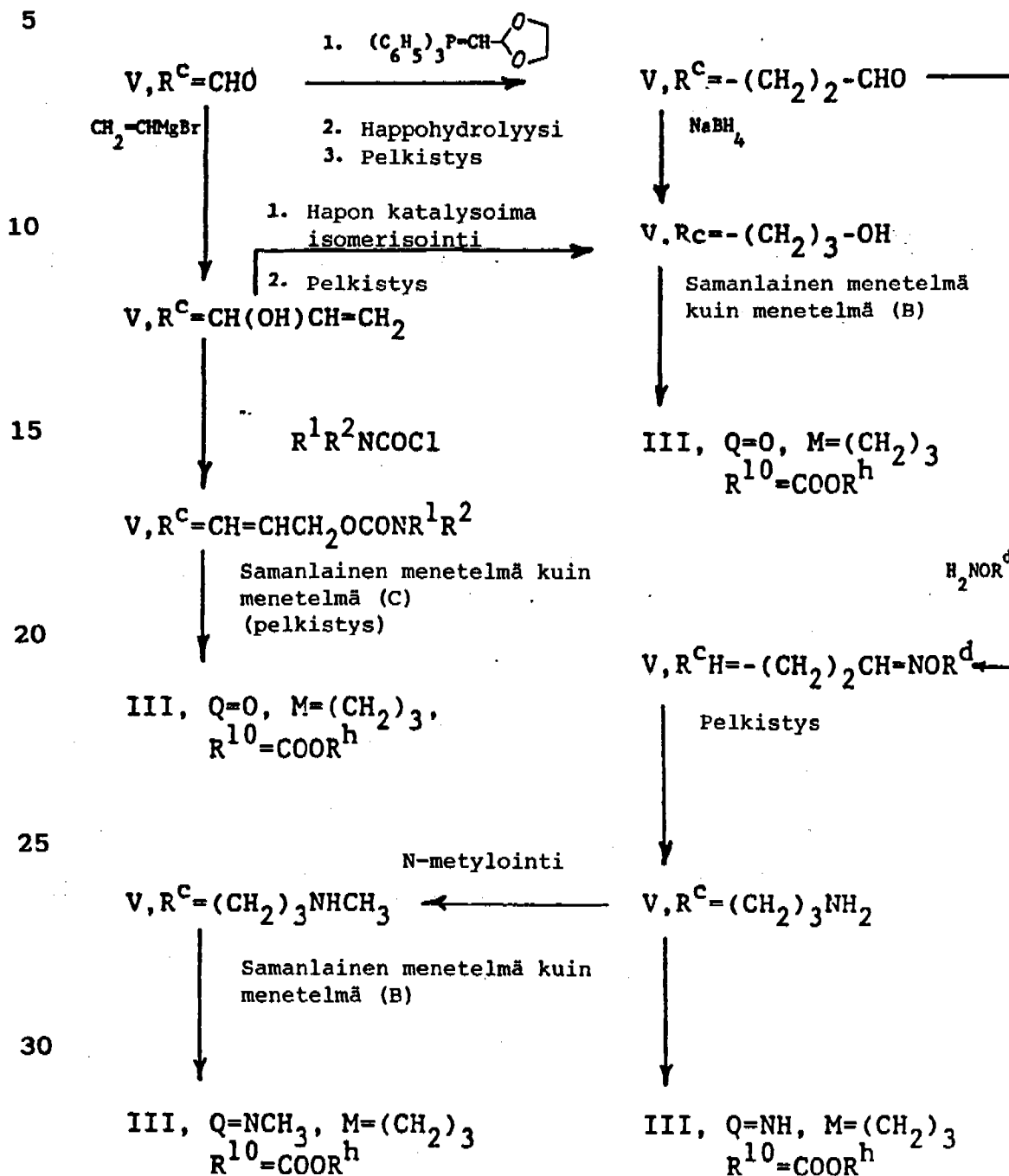
10

15

20



Kaavio II - jatkoa



- Jos halutaan kaavan IV mukainen välituote, jossa A on OH, se voidaan saada vastaavasta kaavan V mukaisesta yhdisteestä, jossa R^C on HQ.M- siten, että (i) HQ-ryhmä suojataan tavanomaisella hydroksin tai aminon suojaryhmällä, (ii) hajotetaan kaavan $-COOR^h$ mukainen esteri, jolloin saadaan vastaava happo, (iii) happo yhdistetään sulfoniamidin kanssa, jolla on kaava $R^{12}.SO_2.NH$, käyttämällä samaa menetelmää kuin metodissa (A) ja (iv) HQ:n suojaryhmä otetaan pois, jolloin saadaan kaavan IV mukainen yhdiste.
- Kuten aikaisemmin on mainittu, kaavan I mukaisilla yhdisteillä on leukotrieenien vastaisia ominaisuuksia. Täten ne vastustavat ainakin yhtä yhden tai useamman arakidonihappometaboliitin toimintaa, jotka metaboliitit tunnetaan leukotrieeneinä, esimerkiksi C4, D4 ja/tai E4, jotka tiedetään olevan voimakkaita spasmogeeneja (erityisesti keuhkoissa), lisäävän suonen läpäisevyyttä ja jotka on yhdistetty astman ja tulehduksen syntyyn (katso J.L. Marx, Science, 1982, 215, 1380-1383) kuten myös endotoksisen shokin (katso J.A. Cook, et al., J.Pharma col. Exp. Ther., 1985, 235, 470) ja traumaattisen shokin syntyyn (katso C. Denzlinger, et al., Science 1985, 230, 330). Täten kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia hoidettaessa sairauksia, jotka ovat leukotrieenien aiheuttamia ja joissa halutaan niiden toiminnan vastustusta. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi allergiset keuhkosairaudet kuten astma, heinäkuume ja allerginen nuha ja tietyt tulehdukselliset sairaudet kuten keuhkoputkentulehdus, virhepaikkainen ja herkistysihottuma, psoriasis, kuten myös sydänverisuonia supistava sairaus ja endotoksiset ja traumaattiset shokkitilat.
- Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat potentiaalisia leukotrieenien vastustajia ja ne ovat käyttökelpoisia aina silloin, kun tällainen aktiivisuus on toivottavaa. Esimerkiksi kaavan I mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita farmakologisina standardeina kehitettäessä ja standardoitaessa

uusia sairausmalleja käyttökokeiluissa, kun kehitetään uusia terapeuttisia aineita leukotrieenien aiheuttamien sairauksien hoitoon.

Kun kaavan I mukaista yhdistettä käytetään yhden tai useamman edellä mainitun sairauden hoidossa, annostel-
 5 laan se yleensä sopivana farmaseuttisena koostumuksena, joka sisältää kaavan I mukaisen yhdisteen, kuten edellä on määriteltä, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän lai-
 mentimen tai kantajan kanssa farmaseuttisen koostumuksen
 10 ollessa sopiva valitun annostustavan mukaan. Tällaiset koostumukset kuuluvat lisäksi keksintöön. Ne voidaan saada käyttämällä tavanomaisia menetelmiä ja täyteaineita ja sitojia ja voivat esiintyä erilaisina annosmuotoina. Ne voivat olla esimerkiksi tabletteja, kapseleita, liuoksia
 15 tai suspensioita suun kautta tapahtuvaa annostusta varten, peräpuikkoja peräsuolen kautta tapahtuvaa annostusta var-
 ten, steriileitä liuoksia tai suspensioita laskimonsisäis-
 tä tai lihaksensisäistä annostusta tai ruiskutusta varten, aerosoleina tai sumutteina hengitysteiden kautta tapahtu-
 20 vaa annostusta varten ja jauheina yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän inertin kiinteän laimentimen, kuten laktoo-
 sin kanssa annostuksen tapahtuessa sisään puhaltamalla.

Suun kautta tapahtuvassa annostuksessa tabletti tai kapseli sisältää tarkoituksenmukaisesti korkeintaan 250
 25 mg (ja tyypillisesti 5-100 mg) kaavan I mukaista yhdistet-
 tä. Samalla tavoin laskimonsisäisesti tai lihaksensisäi-
 sesti tapahtuvassa annostuksessa tai ruiskeessa steriili
 liuos tai suspensio sisältää tarkoituksenmukaisesti kor-
 keintaan 10 paino-% (ja tyypillisesti 0,5-5 paino-%) kaa-
 30 van I mukaista yhdistettä.

Annostettavan kaavan I mukaisen yhdisteen annosta vaihdellaan tarpeen mukaan alalla hyvin tunnettujen toi-
 mintaperiaatteiden mukaisesti ottamalla hoidon aikana huo-
 mioon annostustavat ja olosuhteiden ankaruuden sekä poti-
 35 laan koon ja iän. Yleensä kuitenkin kaavan I mukainen yh-

diste annostellaan lämminveriseen olentoon (kuten ihmiseen) niin, että annos saadaan esimerkiksi alueelle 0,05-25 mg/kg (ja tavallisesti 0,5-10 mg/kg).

Kaavan I mukaisen yhdisteen leukotrieenien vastaiset ominaisuudet voidaan havainnollistaa standarditesteillä. Täten ne voidaan havainnollistaa esimerkiksi in vitro käyttämällä standardia marsun henkitorvesta otettua palaa, kuten Krell on kuvannut (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1979, 211, 436) ja kuten myös EP-hakemusjulkaisussa nro 0179619 A1 on kuvattu.

Näiden yhdisteiden toiminnan selektiivisyys leukotrieenien vastustajina ei-spesifiseen pehmeän lihaksen lamaanuttavaan aineeseen verrattuna voidaan esittää suoritettamalla edellinen in vitro menetelmä ja käyttämällä ei-spesifistä spasmogeenibariumkloridia pitoisuutena $1,5 \times 10^{-3}$ M, kun jälleen läsnä on indometasiinia 8×10^{-6} M.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan I mukaisen yhdisteen vastustavat ominaisuudet havainnollistaa in vitro reseptoriligandin sitomiskokeella, jonka on kuvannut Aharony (Fred. Proc. 46: 691, (1987)). Tämän menetelmän mukaan membraanifraktiot, jotka sisältävät LTD₄/E₄-reseptoreita, valmistetaan marsun keuhkojen peruskudoksesta ja inkuboidaan 30 minuuttia 22°C:een lämpötilassa $1 \text{ nM } ^3\text{H-LTD}_4$:n kanssa testattavan antagonistin läsnäollessa tai ilman sitä. Spesifinen sitominen, joka on määritetty olosuhteissa, joissa $^3\text{H-LTD}_4$:n entsyymaattinen metabolismi estyy, on nettotulos, jossa koko $^3\text{H-LTD}_4$:n sitomisesta vähennetään ei-spesifinen sitominen, joka on määritetty 1-2000 kertaisen ylimäärän läsnäollessa nimetöntä LTD₄:ää. Jokainen koe on tehty kahdesti ja tulokset (Ki-arvot) ovat tyypillisesti useiden tällaisten määritysten keskiarvo yksittäisissä reseptoriryhmissä.

Testattavalla antagonistilla aikaansaatu estyminen %:na kontrollisitomisen (ko. aine yksin) suhteen ilmaistaan $\log[\text{antagonisti}]\text{-konsentraation (mooliyksikköinä) ja}$

puolmaksimaalisen estymisen (IC_{50}) murtolukuna, jossa IC_{50} -arvo on määritetty ohjelmoidulla ei-lineaarisen pienimmän neliösumman menetelmällä. Sitomisvakio (K_i) lasketaan sitten IC_{50} -arvosta Cheng-Prusoff-yhtälön avulla:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left[1 + \frac{[L]}{K_d} \right]}$$

jossa $[L]$ on 3H - LTD_4 :n konsentraatio ja K_d on LTD_4 :n affiniteettivakio tähän reseptoriin, mikä on määritetty erikseen kullekin ryhmälle. (Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108, 1973).

Yleensä testattavat kaavan I mukaiset yhdisteet osoittivat statistisesti merkittävää aktiivisuutta LTC_4 :n, LTD_4 :n ja/tai LTE_4 :n antagonisteina yhdessä edellä mainituista testeistä, jossa niiden pitoisuus oli noin $10^{-7}M$ tai paljon vähemmän. Esimerkiksi edellä kuvatussa kokeessa K_i -arvo $10^{-9}M$ määritettiin esimerkin 4 mukaiselle yhdisteelle.

Leukotrieenien vastainen aktiivisuus voidaan myös havainnollistaa in vivo laboratorioeläimillä, esimerkiksi rutiinissa marsun aerosolikokeessa, jossa marsuille esiannostellaan testattava yhdiste (yleensä 15 minuutin - 1 tunnin välillä) ennen leukotrieeni LTD_4 :n aerosoliannostusta (alkamalla 2 ml:lla liuosta, jonka pitoisuus on 30 $\mu g/ml$), ja testattavan yhdisteen vaikutus leukotrieenin keskimääräiseen aikaan, jolloin hengitystavassa tapahtuu muutos (kuten hengenahdistuksen alkaminen), merkitään ylös ja verrataan sitä esiannostelemattomiin kontrollimarsuihin. Yleisesti testattavat kaavan I mukaiset yhdisteet aikaansaivat merkittävän aikavälin pitenemisen, ennen kuin leukotrieenit aiheuttivat hengitystavassa muutoksia, an-

nostuksen tapahtuessa joko suun kautta tai laskimon sisäisesti tai sisäänhengittämällä noin 100 mg/kg annostuksena tai paljon vähemmän ilman, että merkkejä ikävistä sivuvaikutuksista moninkertaistamalla vaikuttava minimianos olisi esiintynyt.

Keksintöä kuvaavat seuraavat ei-rajoittavat esimerkit, joissa, jos toisin ei ole mainittu:

- (i) lämpötila on annettu Celsius-asteina ($^{\circ}\text{C}$); reaktiot suoritettiin huoneen tai ympäristön lämpötilassa eli 18-25 $^{\circ}\text{C}$:een lämpötilassa;
- (ii) liuottimen haihduttaminen suoritettiin käyttämällä pyöröhaihdutinta alennetussa paineessa (600-4000 Pa; 4,5-30 mmHg) hauteen lämpötilan ollessa korkeintaan 60 $^{\circ}\text{C}$;
- (iii) flash-kromatografiassa käytettiin Merckin silikageeliä (laatu 9385) ja pylväskromatografiassa Merckin silikageeliä 60 (Kieselgel 60, laatu 7734); nämä materiaalit saatiin E.Merckiltä, Darmstadt, Länsi-Saksa; ohutlevykromatografiassa (TLC) käytettiin Aheltech 0,25 mm silikageeli GHLF-levyjä (laatu 21521), jotka oli saatavissa Analtechiltä, Newark, DE, USA;
- (iv) yleensä reaktion kulkua seurattiin TLC:llä ja reaktioajat annetaan ainoastaan kuvausta varten;
- (v) sulamispisteet ovat korjaamasttomia ja (d) viittaa hajoamiseen; annetut sulamispisteet on saatu kuvatulla tavalla valmistetuille materiaaleille; polymorfismia voi esiintyä materiaaleja eristettäessä, jolloin erilaisia sulamispisteitä esiintyy joissakin valmisteissa;
- (vi) kaikki lopputuotteet olivat olennaisesti TLC:llä puhdistettuja ja niillä oli tyydyttävät NMR-spektrit ja mikroanalyttiset tiedot;
- (vii) saannot on annettu vain kuvausta varten;
- (viii) jos NMR-tiedot on annettu, on ne delta-arvoina tärkeimmille määritettävissä oleville protoneille ja annettu miljoonasosina (ppm) tetrametyylisilaanin (TMS) suhteen, joka on sisäinen standardi, ja määrittäminen on tehty 80:ssä,

- 250:ssä, 300:ssa tai 400:ssa MHz:ssä käyttämällä CDCl_3 :a, DMSO-d_6 :tta tai CD_3OD :tä liuottimena; tavanomaisia lyhennyksiä signaalimuodoille käytetään, esimerkiksi s on singletti; d on dubletti; m on multipletti; br on leveä jne;
- 5 lisäksi "Ar" tarkoittaa aromaattista ryhmää tai signaalia; (ix) alennettu paine annetaan absoluuttisina paineina pascaleina (Pa); muut paineet on annettu manometripaineina baareina;
- (x) kemiallisilla symboleilla on niiden tavallinen merkitys; seuraavia lyhennyksiä on myös käytetty: p (paino);
- 10 sp (sulamispiste), l (litra), ml (millilitra), g (gramma), mg (milligramma), min (minuutti); ja
- (xi) liuossuhteet on annettu tilavuussuhteina.

Esimerkki 1

- 15 4-[5-[4-(dimetyyliamino)-3-oksa-4-oksobutyryyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi
- a. Metyyli-4-(5-syaani-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaatti
- 20 Seosta, jossa 5-syaani-indolia (10 g) ja vastavalmistettua hopeakarbonaattia piimaassa (40,66 g), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen tolueenissa (100 ml) 18 tuntia typpi-atmosfäärissä. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, lisättiin metyyli-4-bromimetyyli-3-metoksibentsoaattia (22,7 g) ja sekoitusta jatkettiin 4 tun-
- 25 tia. Lisättiin etyyliasetaattia (200 ml), seos suodatettiin piimaan läpi, suodatuskakku pestiin etyyliasetaatilla ja suodos haihdutettiin. Saatu tumma öljy puhdistettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa heksaani:metyleenikloridi:etyyliasetaatti (45:45:10), jolloin saatiin
- 30 vaahto, joka kiteytettiin tolueenista, jolloin saatiin metyyli-4-(5-syaani-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaattia (11,8 g, 53 %) valkoisina kiteinä; sp 148-149°C; osittainen NMR (250 MHz, DMSO-d_6): 3,83 (s, 3H, OCH_3),
- 35 3,91 (s, 3H, OCH_3), 4,08 (s, 2H, $\text{Ar}_4\text{CH}_2\text{Ar}'$), 8,00 (s, 1H, H^4 -indoli), 11,49 (br s, 1H, H^1 -indoli).

b. Metyyli-4-(5-formyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaatti

Liuos, jossa oli natriumhypofosfiittimonohydraattia (24,8 g) vedessä (40 ml), lisättiin liuokseen, jossa oli metyyli-4-(5-syaani-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaattia (11,33 g) etikkahapossa (40 ml) ja pyridiinissä (80 ml). Raneyn nikkeliä (noin 2,5 g) lisättiin vesipitoisena suspensiona ja seosta kuumennettiin 50-55°C:een lämpötilassa 3 tuntia (VAROITUS: kehittyy vetyä!). Etyyliasetaatia (200 ml) lisättiin jäähtyneeseen liuokseen, seos suodatettiin piimaan läpi, suodatinkakku pestiin etyyliasetaatilla, yhdistetyt suodokset pestiin 1 M kloorivetyhapolla (4 x 200 ml, kunnes pesuvedet olivat happamia), vedellä (2 x 100 ml) ja suolavedellä ja kuivattiin (MgSO_4). Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka puhdistettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa heksaani:metyleenikloridi:etyyliasetaat (3:6:1), jolloin saatiin vaahto, joka kiteytettiin etyyliasetaatin ja heksaaniin seoksesta, jolloin saatiin metyyli-4-(5-formyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaattia (9,85 g, 86 %) valkoisina kiteinä; sp 117-120°C; osittainen NMR (250 MHz, DMSO-d_6): 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,94 (s, 3H, OCH_3); 4,12 (s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{Ar}'$), 8,10 (s, 1H, H^4 -indoli), 9,94 (s, 1H, CHO), 11,45 (br s, 1H, H^1 -indoli).

c. Metyyli-4-(5-formyyli-1-propyyli-indol-3-yyli-metyyli)-3-metoksibentsoaatti

Natriumhydridiä (2,96 g 60 paino-%:sta dispersiota mineraaliöljyssä) lisättiin kuivaan dimetyyliformamidiin (DMF, 100 ml) typpi-atmosfäärissä. Seosta sekoitettiin ja jäähdytettiin jäähähteessä ja liuos, jossa oli metyyli-4-(5-formyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaattia (20 g) DMF:ssä (75 ml), lisättiin hitaasti. Tunnin kuluttua 1-bromipropaania (9,13 g) lisättiin hitaasti. 2 tunnin kuluttua seos hapotettiin varovaisesti 2 M kloorivetyhapolla (100 ml), uutettiin etyyliasetaatilla (kaksi kertaa)

ja uute pestiin 1 M kloorivetyhapolla, vedellä ja suolavedellä. Kuivattu (MgSO_4) liuos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja suodatettiin silikageelikakun läpi. Suodos haihdutettiin ja tuote kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin metyyli-4-(5-formyyli-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaattia (19,2 g, 85 %) valkoisina neuloina; sp 98-99°C; osittainen NMR (250 MHz, DMSO-d_6): 0,82 (t, 3H, CH_3), 1,75 (m, 2H, CH_2), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 4,1 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{Ar}'$ ja NCH_2), 9,95 (s, 1H, CHO).

d. Metyyli-4-[5-(2-metoksivinyyli)-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Liuos, jossa oli kaliumtert-butoksidia (0,92 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (10 ml), lisättiin suspensioon, jota sekoitettiin ja jossa oli (metoksimetyyli)trifenyylifosfoniumkloridia (2,8 g) tetrahydrofuraanissa (30 ml), typpi-atmosfäärissä jäähäuteen lämpötilassa. 15 min. kuluttua liuos, jossa oli metyyli-4-(5-formyyli-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaattia (2,0 g) tetrahydrofuraanissa (20 ml), lisättiin tipoitain. 30 min. kuluttua seos kaadettiin veteen ja tehtiin happamaksi 1 M kloorivetyhapolla. Seos uutettiin etyyliasetaatilla (kaksi kertaa) ja uute pestiin vedellä ja suolavedellä, sitten kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin metyleenikloridiin, lisättiin eetteriä, jolloin syntyi sakka, ja eristetty sakka puhdistettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa heksaani:etyyliasetaatti (85:15), jolloin saatiin metyyli-4-[5-(2-metoksivinyyli)-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (1,2 g, 56 %) öljynä; osittainen NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0,80 (t, 3H, CH_3), 1,70 (m, 2H, CH_2), 3,60 ja 3,70 (2x s, 3H, E- ja Z-isomeerit), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 4,03 (m, 4H, NCH_2 , $\text{ArCH}_2\text{Ar}'$).

e. Metyyli-4-[5-(2,2-dimetoksietyyli)-1-propyyli-indoli-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

p-tolueenisulfonihappohydraattia (0,55 g) lisättiin suspensioon, jota sekoitettiin ja jossa oli metyyli-4-[5-
 5 (2-metoksivinyyli)-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (0,2 g) metanoli:metyleenikloridissa (1:1) (5 ml) typpi-atmosfäärissä. 4 tunnin kuluttua seos haihdutettiin ympäristön lämpötilassa ja tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa heksaani:etyyliasetatti (4:1), jolloin saatiin metyyli-4-[5-(2,2-
 10 dimetoksietyyli)-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (0,19 g, 88 %) öljynä; osittainen NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 0,81 (t, 3H, CH_3), 1,71 (m 2H, CH_2), 2,84 (m, 2H, CH_2), 3,20 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3,83 (s, 3H, $OCVH_3$),
 15 3,91 (s, 3H, OCH_3), 4,02 (m, 4H, NCH_2 , $ArCH_2Ar'$), 4,50 (t, 1H, CH).

f. Metyyli-4-(5-formyyli-metyyli-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaatti

Liuosta, jossa oli metyyli-4-[5-(2,2-dimetoksietyyli)-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia
 20 f(0,46 g) tetrahydrofuraanissa (7 ml) ja 1 M kloorivetyhappoa (3,6 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 11 tuntia typpi-atmosfäärissä. Seos kaadettiin veteen, uutettiin etyyliasetatilla (kaksi kertaa) ja uute pestiin vedellä (kaksi kertaa), suolavedellä ja sitten kuivattiin
 25 ($MgSO_4$). Liuos haihdutettiin, jolloin saatiin tumma öljy, jota käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman puhdistamista.

g. Metyyli-4-[5-(2-hydroksietyyli)-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Natriumboorihydridiä (0,027 g) lisättiin liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli metyyli-4-(formyyli-metyyli)-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (0,54 g) metanolissa (15 ml), typpi-atmosfäärissä. 30 min. kuluttua liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etyyliasetattiin, pestiin vedellä (kaksi kertaa), suolavedel-
 35

lä ja sitten kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa heksaani:etyyliasetatti (7:3), jolloin saatiin metyyli-4-[5-(2-hydroksietyyli)-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (0,35 g, 65 %) öljynä; osittainen NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0,80 (t, 3H, CH_3), 1,70 (m, 2H, CH_2), 2,74 (t, 2H, CH_2), 3,56 (t, 2H, CH_2), 3,38 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 4,03 (m, 4H, NCH_2 , $\text{ArCH}_2\text{Ar}'$).

h. Metyyli-4-(dimetyyliamino)-3-oksa-4-oksobutyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Liuosta, jossa oli metyyli-4-(2-hydroksietyyli)-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (0,2 g) ja dimetyylikarbamyylidikloridia (0,43 g) kuivassa pyridiinissä (5 ml), sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttämällä typpi-atmosfäärissä. 8 tunnin kuluttua jäähtynyt seos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin etyyliasetattiin, pestiin 1 M kloorivetyhapolla (kaksi kertaa), vedellä ja suolavedellä, sitten kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa heksaani:etyyliasetatti (7:3), jolloin saatiin metyyli-4-[5-[4-(dimetyyliamino)-3-oksa-4-oksobutyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (0,19 g, 80 %) öljynä; osittainen NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0,81 (t, 3H, CH_3), 1,72 (m, 2H, CH_2), 2,75 (br d, 6H, 2 x NCH_3), 2,88 (t, 2H, CH_2), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (sm 3H, OCH_3), 4,04 (m, 4H, NCH , $\text{ArCH}_2\text{Ar}'$), 4,12 (t, 2H, OCH_2).

i. 4-[5-[4-(dimetyyliamino)-3-oksa-4-oksobutyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo

Liuos, jossa oli litiumhydroksidimonohydraattia (0,074 g) vedessä (1 ml), lisättiin liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli metyyli-4-[5-[4-(dimetyyliamino)-3-oksa-4-oksobutyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-

metoksibentsoaattia (0,16 g) metanolissa (3 ml), typpiatmosfäärissä. 24 tunnin kuluttua seos kaadettiin 1 M kloorivetyhappoon ja uutettiin etyyliasetaatilla (kaksi kertaa). Uute pestiin (vesi, suolavesi), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin 4-[5-[4-(dimetyyliamino)-3-oksa-4-oksobutyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa (0,15 g, 97 %) öljynä; osittainen NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 0,81 (t, 3H, CH_3), 1,71 (m, 2H, CH_2), 2,75 (br d, 6H, 2 x NCH_3), 2,89 (t, 2H, CH_2), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 4,05 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{ArCH}_2\text{Ar}'$), 4,12 (t, 2H, OCH_2).

j. 4-[5-[4-(dimetyyliamino)-3-oksa-4-oksobutyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyli)sulfonyyli)bentsamidi

Seos, joka sisälsi 4-[5-[4-(dimetyyliamino)-3-oksa-4-oksobutyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa (0,14 g), 4-dimetyyliaminopyridiiniä (0,047 g), 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodiimidivetykloridia (0,074 g) ja 2-metyyllibentseenisulfoniamidia (0,060 g), liuotettiin metyleenikloridiin (3 ml) ja seosta sekoitettiin typpiatmosfäärissä 18 tuntia. Seos kaadettiin 1 M kloorivetyhappoon, uutettiin etyyliasetaatilla (kaksi kertaa) ja uute pestiin 1 M kloorivetyhapolla, vedellä ja suolavedellä. Kuivattu (MgSO_4) liuos haihdutettiin ja jäännös saostettiin seoksesta, jossa oli metanolia ja 1 M kloorivetyhappoa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (0,178 g, 94 %) harmahtavana jauheena; sp 93-97°C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$:

Laskettu: C 64,95, H 6,30, N 7,10 %

Saatu: C 65,00, H 6,40, N 6,91 %

Edellä olevan kohdan a. lähtöaine metyyli-4-bromimetyyli-3-metoksibentsoaatti valmistettiin seuraavasti:

k. Metyyli-3-metoksi-4-metyyllibentsoaatti

Liuosta, jossa oli 3-metoksi-4-metyyllibentsoehappoa (6,0 g) metanolissa (120 ml), käsiteltiin asetyyliklori-

dilla (6 ml) ja sekoitettiin 36 tuntia. Liuos haihdutettiin. Jäännös liuotettiin metanoliin (100 ml) ja liuos haihdutettiin. Tämä menettely toistettiin, jolloin saatiin metyyli-3-metoksi-4-metyylibentsoaattia (6,34 g, 98 %) 5 värittömänä öljynä; NMR (80 MHz, CDCl_3): 2,2 (s, 3H, CH_3), 3,9 (2s, 6H, 2 x OCH_3), 7,1 (d, 1H), 7,5 (m, 2H).

1. Metyyli-4-bromimetyyli-3-metoksibentsoaatti

Liuostga, jota sekoitettiin ja jossa oli metyyli-3-metoksi-4-metyylibentsoaattia (121,2 g) hiilitetrakloridissa (1,4 l), kuumennettiin hiljaisesti palautusjäähdyttämällä 350 W volframilampulla ja ilmapuhdistettiin T-putken avulla, joka oli kiinnitetty vesiaspiraattoriin. Liuos, jossa oli bromia (107,2 g) hiilitetrakloridissa (500 ml), lisättiin tipoitain 4 tunnin aikana. Liuottimen haihduttaminen antoi vaaleankeltaisen kiinteän aineen, joka triturtoitiin 500 ml:n kanssa eetteri:heksaani-sedosta (1:9). Kiinteä aine kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin metyyli-4-bromimetyyli-3-metoksibentsoaattia (111,7 g, 64 %) haalean keltaisena kiinteänä aineena; sp 87-90°C; 10 NMR (80 MHz, CDCl_3): 3,9 (2s, 6H, 2 x OCH_3), 4,5 (s, 2H, BrCH_2), 7,4 (m, 3H).

Esimerkki 2

4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylisulfonyyli)bentsamidi 25

a. Metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Trietyyliamiini (0,049 g) ja difenyylifosforyyliatsidi (0,134 g) lisättiin suspensioon, jota sekoitettiin ja jossa oli metyyli-4-[5-[2-(karboksi)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (0,2 g) toluenissa (2 ml), typpi-atmosfäärissä ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 2 tuntia. Ylimäärä dimetyyliamiinia puhallettiin jäähtyneen seoksen läpi, muodostuvaa liuosta 35 sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 1 tunnin ajan ja kaa-

dettiin sitten 1 M kloorivetyhappoon ja etyyliasetaattiin. Vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin (vesi, suolavesi), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin viskoosinen öljy. Tuote

5 puhdistettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa etyyliasetaatti:metyleenikloridi (4:6), jolloin saatiin metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yyli-

10 metyyli]-3-metoksibentsoaattia (0,2 g, 90 %) öljynä; osittainen NMR(300 MHz, DMCO-d_6): 0,81 (t, 3H, CH_3), 1,70 (m, 2H, CH_2), 2,71 (m, 8H), 3,18 (m, 2H), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 4,04 (m, 4H), 6,29 (t, 1H, NH).

b. 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yyli-

15 metyyli]-3-metoksibentsoehappo

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 1, osassa i, paitsi, että lähtöaine tässä oli metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yyli-

20 metyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yyli-

metoksibentsoehappoa (87 %) vaaleanpunaisena jauheena; sp 95-103°C.

c. 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yyli-

25 metyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyli)sulfonyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 1, osassa j, paitsi, että lähtöaine tässä oli 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yyli-

3-metoksibentsoehappo, saatiin otsikon mukainen yhdiste (85 %) jauheena; sp 115-121°C.

30 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$:
Laskettu: C 65,06, H 6,48, N 9,48 %
Saatu: C 64,79, H 6,40, N 9,67 %

Edellä, osassa a. käytettyä metyyli-4-[5-[2-(karboksi)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yyli-

35 bentsoaattia saatiin seuraavasti:

d. Metyyli-E-4-[5-[2-(t-butoksikarbonyyli)vinyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 8, osassa e. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-(5-formyyli-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaatti, ja käyttämällä tert-butyyli(trifenyylifosforanylideeni)asetaatia, saatiin metyyli-E-4-[5-[2-(t-butoksikarbonyyli)vinyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti (98 %) viskoosina öljynä; osittainen NMR (250 MHz, DMSO- d_6): 0,81 (t, 3H, CH_2CH_3), 1,48 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1,75 (m, 2H, CH_2CH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 6,38 (d, J=15,8 Hz, 1H, $CH=CH$), 7,6 (d, J=15,8 Hz, 1H, $CH=CH$).

e. Metyyli-4-[5-[2-(t-butoksikarbonyyli)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 8, osassa g. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-E-4-[5-[2-(t-butoksikarbonyyli)vinyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia, saatiin metyyli-4-[5-[2-(t-butoksikarbonyyli)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsoaattia (100 %) värittömänä öljynä; osittainen NMR (250 MHz, DMSO- d_6): 0,81 (t, 3H, CH_2CH_3), 1,32 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2,50 (t, 2H, CH_2CH_2Ar), 2,83 (t, 2H, CH_2CH_2Ar), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (s, 3H, OCH_3).

f. Metyyli-4-[5-[2-(karboksi)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 8, osassa f. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-[5-[2-(t-butoksikarbonyyli)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia, saatiin metyyli-4-[5-[2-(karboksi)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (80 %) valkoisina neulasina; sp 109-111°C; osittainen NMR (250 MHz, DMSO- d_6): 0,80 (t, 3H, CH_2CH_3), 1,70 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_3$), 2,50 (t, 2H, CH_2CH_2Ar), 2,85 (t, 2H, CH_2CH_2Ar), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (s, 3H, OSH_3).

Esimerkki 3

4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyyli-fenyyli-sulfonyyli)bentsamidi

- 5 a. Metyyli-4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-bentsoaatti

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa a. paitsi, että dimetyyliamiinin sijasta käytettiin morfoliinia, saatiin metyyli-4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (93 %) vaahtona; osittainen NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 0,81 (t, 3H, CH_3), 1,71 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,20 (m, 6H), 3,51 (m, 4H), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 4,02 (m, 2H), 6,60 (t, 1H, NH).

- 15 b. 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo
Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa b. paitsi, että tässä lähtöaine oli metyyli-4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa (84 %) jauheena; sp 105-113°C.

- 25 c. 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyyli-fenyyli-sulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaine oli 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-propyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo, saatiin otsikon mukainen yhdiste (70 %) jauheena; sp 117-123°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{34}H_{40}N_4SO_6 \cdot 0,3 H_2O$:

Laskettu: C 63,99, H 6,41, N 8,77 %

- 35 Saatu: C 63,96, H 6,37, N 8,53 %

Esimerkki 4

4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyyllifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi

- 5 a. Metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti
Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa a. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-[5-[2-(karboksi)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-
10 metoksibentsoaatti, saatiin metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (77 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 122,5-123,5°C.

- 15 b. 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo
Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa b. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin 4-[5-[2-(N',N'-
20 dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa (90 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 195-196°C.

- 25 c. 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyyllisulfonyyli)bentsamidi

- Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylime-
30 yhdiste (91 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 124-131°C.
Analyysi yhdisteelle $C_{30}H_{34}N_4O_5S$:
Laskettu: C 64,04; H 6,09; N 9,96 %
Saatu: C 63,90 H 6,15; N 9,97 %

- 35 Edellä osassa a. käytetty metyyli-4-[5-[2-(karboksi)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibent-

soaatti (sp 162-163°C) saatiin metyyli-4-(5-formyyli-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaatista (esimerkki 8, osa d) käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa d, e ja f.

5 Esimerkki 5

4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-kloorifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol]-3-metoksibentsoehappo ja käyttämällä 2-metyylifenyyli-sulfoniamidin sijasta 2-kloorifenyyli-sulfoniamidia, saatiin otsikon mukainen yhdiste (76 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 208-211°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{29}H_{31}ClN_4O_5S$:

Laskettu: C 59,74; H 5,36; N 9,61 %

Saatu: C 59,56; H 5,36; N 9,62 %

Esimerkki 6

20 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi

a. Metyyli-4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

25 Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa a. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-[5-[2-(karboksi)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti ja käyttämällä dietyyliamiinin sijasta morfoliinia, saatiin metyyli-4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (73 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 160-161°C.

35

b. 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa b. paitsi, että tässä lähtöaine oli metyyli-4-[5-
5 [2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylime-
tyyli]-3-metoksibentsoehappoa (88 %) kiinteänä aineena; sp 221-226°C.

10 c. 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyli)sulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaine oli 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indol-3-yyli-
15 metyyli]-3-metoksibentsoehappo, saatiin otsikon mukainen yhdiste (87 %) valkoisena kiinteänä aineena sp 125-133°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{32}H_{36}N_4SO_6$:

Laskettu: C 63,56; H 6,00; N 9,26 %

20 Saatu: C 63,68; H 6,04; N 9,29 %

Esimerkki 7

4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-kloorifenyyli)sulfonyyli)bentsamidi

25 Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[5-[2-[(morfolinokarbonyyli)amino]etyyli]-1-metyyli-indoli-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo ja käyttämällä 2-metyylifenyyli-sulfoniamidin sijasta 2-kloorifenyyli-sulfoniamidia, saatiin otsikon mukainen yhdiste (45 %) valkoisena
30 kiinteänä aineena; sp 175-181°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{31}H_{33}ClN_4OS$:

Laskettu: C 58,98; H 5,39; N 8,86 %

Saatu: C 59,02; N 5,32; N 8,84 %

35

Esimerkki 8

4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi

- 5 a. Metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa a. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-[5-[2-(karboksi)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (71 %) lumina; osittainen NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 0,98 (d, 3H, CH₃), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,78-2,88 (m, 1H), 3,69 (s, 3H, CH₃), 3,73-3,85 (m, 4H), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 5,88 (d, 1H, NH).

- 20 b. 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa b. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa (95 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 162-163°C.

- 25 c. 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyylisulfonyyli)bentsamidi

30 Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo, saatiin otsikon mukainen yhdiste (70 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 125-135°C.

- 35 Analyysi yhdisteelle C₃₁H₃₆N₄O₅S:

Laskettu: C 64,56; H 6,29; N 9,71 %

Saatu: C 64,35; H 6,11; N 9,61 %

Edellä osassa a. käytetty metyyli-4-[5-[2-(karboksi)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti saatiin seuraavasti:

5

d. Metyyli-4-(5-formyyli-1-metyyli-indol-3-yylime-tyyli)-3-metoksibentsoaatti

Natriumhydridiä (1,23 g 60 %:sta dispersiota mine-
raaliöljyssä) lisättiin kuivaan N,N-dimetyyliformamidiin
10 (100 ml) typpi-atmosfäärissä. Seosta jäähdytettiin jäähau-
teessa, liuos, jossa oli metyyli-4-(5-formyyli-indol-3-
yylimetyyli)-3-metoksibentsoaattia (9,0 g) N,N-dimetyyli-
formamidissa (20 ml), lisättiin hitaasti ja seosta sekoit-
tettiin 1 tunnin. Metyylijodidia (4,34 g) lisättiin hi-
15 taasti sekoituksen jatkuessa edelleen 2,5 tuntia, sitten
seos tehtiin varovaisesti happameksi kloorivetyhapolla
(100 ml), jolloin sdaatiin harmahtava seos, joka puhdis-
tettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa heksaa-
ni:metyleenikloridi:etyyliasetatti (45:50:5), jolloin
20 saatiin keltainen öljy, joka kiteytettiin etyyliasetatin
ja heksaanin seoksesta, jolloin sdaatiin metyyli-4-(5-for-
myyli-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaattia
(7,6 g, 81 %) harmahtavana jauheena; sp 116-118°C; osit-
tainen NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,83
25 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, NCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃),
4,11 (s, 2H, ArCH₂Ar'), 8,12 (s, 1H, H⁴-indoli), 9,96 (s,
1H, CHO).

e. Metyyli-E-4-[5-[2-(t-butoksikarbonyyli)-1-prope-
nyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-
30 bentsoaatti

Seosta, jossa oli t-butyli(trifenyylifosforanyli-
deeni)propionaattia (10,41 g) ja metyyli-4-(5-formyyli-1-
metyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoaattia
(4,5 g) kuivassa dioksaanissa (60 ml), sekoitettiin ja
35 kuumennettiin 100°C:ssa 18 tuntia typpi-atmosfäärissä. Sen

jälkeen kun etyyliasetaattia (100 ml) oli lisätty jäähtyneeseen reaktioliuokseen, kiinteä aines erotettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin. Jäljelle jäänyt tumma öljy puhdistettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa heksaani:metyleenikloridi:etyyliasetaatti (45:50:5), jolloin saatiin metyyli-E-4-[5-[2-(t-butoksikarbonyyli)-1-propenyyl]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (5,4 g, 90 %) valkeana vaahtona; osittainen NMR (250 MHz, DMSO- d_6): 1,49 (s, 9H, t-butyyl), 2,01 (d, J=1,0 Hz, 3H, CCH_3), 3,74 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,05 (s, 2H, $ArCH_2Ar'$).

t-butyyl(trifenyylifosforanylideeni)propionaatti valmistettiin seuraavasti: Trifenyylifosfiini (33 g), t-butyyl-2-bromipropionaatti (22 g) ja trietyyliamiini (12,7 g) liuotettiin etyyliasetaattiin (150 ml) ja sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 48 tuntia typpiatmosfäärissä. Metyleenikloridia (300 ml) lisättiin jäähtyneeseen liuokseen; seos pestiin huolellisesti natriumhydroksidiliuoksella (10 paino-%, 300 ml), vedellä (200 ml) ja suolavedellä ja kuivatettiin ($MgSO_4$). Liuotin haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy trituroitiin heksaanilla (2 x 200 ml), jolloin saatiin t-butyyl(trifenyylifosforanylideeni)propionaattia (33 g, 67 %) keltaisena jauheena; sp 144-151°C; osittainen NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 1,0 (br signaali, 9H, t-butyyl), 1,55 (d, J=14,4 Hz, 3H, CH_3), 7,3-7,9 (kompleksinen m, 15H, ArH).

f. Metyyli-E-4-[5-(2-karboksi-1-propenyyl)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Trifluorietikkahappoa (50 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli metyyli-E-4-[5-[2-(t-butoksikarbonyyli)-1-propenyyl]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (6,4 g) pienessä määrässä metyleenikloridia (10 ml) ja jäähdytettiin jäähauteessa. 1,5 tunnin kuluttua liuos haihdutettiin (suunnilleen huoneen lämpötilassa) ja jäänös kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin metyyli-E-

4-[5-(2-karboksi-1-propenyyli)-1-metyyli-indol-3-yylime-
tyyli]-3-metoksibentsoaattia (4,2 g, 75 %) valkeana jau-
heena; sp 182-183°C; osittainen NMR (250 MHz, DMSO-d₆):
2,03 (s, 3H, CCH₃), 3,75 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (s,
5 3H), 4,06 (s, 2H, ArCH₂Ar').

g. Metyyli-4-[5-(2-karboksipropyyli)-1-metyyli-in-
dol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Palladiumia hiilen päällä (10 paino-%, 0,3 g) li-
sättiin liuokseen, jossa oli metyyli-E-4-[5-(2-karboksi-
10 1-propenyyli)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-
bentsoaattia (4,14 g) uudelleen tislatussa tetrahydrofu-
raanissa (75 ml) hydrogenointiastiassa. Seos hydrogenoi-
tiin 2,7 bar:ssa 4 tuntia. Katalyytti poistettiin piimaan
läpi suodattamalla, suodatuskakku pestiin tetrahydrofu-
15 raanilla ja suodos haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin
metanolista, jolloin saatiin metyyli-4-[5-(2-karboksipro-
pyyli)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaat-
tia (3,82 g, 92 %) valkoisina kiteinä; sp 149-151°C; osit-
tainen NMR (250 MHz, DMSO-d₆): 1,0 (d, CHCH₃), 2,60 (m,
20 2H, CHCH₂Ar), 3,34 (m, 1H, CHCH₂), 3,67 (s, 3H) 3,83 (s,
3H), 3,91 (s, 3H), 3,99 (s, 2H, ArCH₂Ar'), 12,05 (s, 1H,
COOH).

Esimerkki 9

4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-
indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-kloorifenyyli-
25 sulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2,
osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[5-[2-
(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yyli-
30 metyyli]-3-metoksibentsoehappo ja käytettäessä 2-metyyli-
fenyyლისulfoniamidin sijasta 2-kloorifenyyლისulfoniamidia,
saatiin otsikon mukainen yhdiste (88 %) valkeana kiinteänä
aineena; sp 131-136°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{30}H_{33}ClN_4O_5S \cdot 0,4 H_2O$:

Laskettu: C 59,62; H 5,64; N 9,27 %

Saatu: C 59,56; H 5,58; N 9,57 %

Esimerkki 10

5 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-
1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi

a. Metyyli-4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti
10

N-kloorisukkiini-imidiä (0,437 g) lisättiin yhdellä kertaa liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (1,3 g) kuivassa dikloorimetaanissa (25 ml), (25 ml), tyypiatmosfäärissä. 10 min kuluttua liuotin haihdutettiin ja tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa etyyliasettaatti:toluenei (3:7), jolloin saatiin etyyliasetaatista kiteyttämisen jälkeen metyyli-4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (45 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 148°C; NMR (300 MHz; DMSO- d_6): 0,96 (d, 3H, CH_3), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,68-3,86 (m, 7H), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,02 (s, 2H), 5,87 (d, 1H, NH), 6,95-7,05 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,40-7,55 (m, 2H).
20

b. 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo
30

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa b. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa (95 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 171-173°C.
35

c. 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyliisulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo, saatiin otsikon mukainen yhdiste (43 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 120-130°C.

10 Esimerkki 11

4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-kloorifenyyliisulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol]-3-metoksibentsoehappo ja käyttämällä 2-metyylifenyyliisulfoniamidin sijasta 2-kloorifenyyliisulfoniaidia, saatiin otsikon mukainen yhdiste (47 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 126-136°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{30}H_{32}ClN_4O_5S \cdot 0,6 H_2O$:

Laskettu: C 56,09; H 5,21; N 8,72 %

Saatu: C 56,19; H 5,07; N 8,70 %

Esimerkki 12

25 4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyliisulfonyyli)bentsamidi

a. Metyyli-4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

30 N-kloorisukkiini-imidiä (0,313 g) lisättiin yhdellä kertaa liuokseen, jota sekoitettiin ja jossa oli metyyli-4-[5-[2-(N',N')-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (0,5 g) dikloorime-
35 taanissa (25 ml). 30 min kuluttua liuotin haihdutettiin

ja tuote eristettiin flash-kromatografisesti eluentin ollessa etyyliäetaatti:toluene (3:7), jolloin saatiin metyyli-4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia

5 (60 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 175-176°C;

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1,00 (d, 3H, CH₃), 2,61 (s, 6H), 2,82 (d, 2H), 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,85-3,96 (m, 4H), 4,00 (s, 2H), 5,91 (d, 1H, NH), 6,99 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,61 (s, 1H).

10 b. 4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa b. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin

15 4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa (60 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 125-135°C.

20 c. 4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyli)sulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)propyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo, saatiin otsikon mukainen yhdiste (77 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 136-146°C.

Analyysi yhdisteelle C₃₁H₃₄Cl₂N₄O₅S. 0,5 H₂O:

30 Laskettu: C 56,88; H 5,39; N 8,56 %

Saatu: C 56,60; H 5,26; N 8,51 %

35

Esimerkki 13

4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyllisulfonyyli)bentsamidi

- 5 a. Metyyli-4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 10, osassa a. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-
 10 [5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin metyyli-4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (80 %) öljynä;
 NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 2,65-2,75 (m, 8H), 3,12-3,23 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃),
 15 4,02 (s, 2H), 6,23 (t, 1H, NH), 6,98-7,08 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H).

- 20 b. 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa b. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-
 [2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin 4-[2-
 25 kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa (90 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 215°C.

- 30 c. 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyyllisulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[2-kloori-
 -5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo, saatiin otsikon mukai-
 35 nen yhdiste (68 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 222-224°C.

Analyysi yhdisteelle $C_{30}H_{33}ClN_4O_5S \cdot 0,2 H_2O$:

Laskettu: C 59,98; H 5,60; N 9,33 %

Saatu: C 59,77; H 5,55; N 9,54 %

Esimerkki 14

- 5 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-kloorifenyylisulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2, osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[2-kloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo ja käyttämällä 2-metyylifenyylisulfoniamidin sijasta 2-kloorifenyylisulfoniamidia, saatiin otsikon mukainen yhdiste (94 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 204-206°C.

- 15 Analyysi yhdisteelle $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_5S$:

Laskettu: C 56,40; H 4,90; N 9,07 %

Saatu: C 56,27; N 4,95; N 9,19 %

Esimerkki 15

- 20 4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-N-(2-metyylifenyylisulfonyyli)bentsamidi

a. Metyyli-4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti

- 25 Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 12, osassa a. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-[5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin metyyli-4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaattia (64 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp 186-189°C;

- 30 NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 2,69 (s, 6H), 2,78-2,88 (m, 2H), 3,15-3,23 (m, 2H), 3,72 (s, 3H, CH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,01 (s, 2H, OCH_3), 4,01 (s, 2H), 6,30 (t, 1H, NH), 7,04 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 2H), 7,63 (s, 1H).

b. 4-[2,6-dikloori-5-(2-(N',N'-dimetyyliureido)-
etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-
bentsoehappo

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2,
5 osassa b. paitsi, että tässä lähtöaineena oli metyyli-4-
[2,6-dikloori-5-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-
indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoaatti, saatiin
4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-me-
tyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa (63 %)
 10 valkoisena kiinteänä aineena; sp 207°C.

c. 4-[2,6-dikloori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)-
etyyli]-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksi-
N-(2-metyylifenyyli)sulfonyyli)bentsamidi

Käyttämällä samaa menetelmää kuin esimerkissä 2,
15 osassa c. paitsi, että tässä lähtöaineena oli 4-[2,6-dik-
loori-5-[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-
3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo, saatiin otsikon mu-
kainen yhdiste (56 %) valkoisena kiinteänä aineena; sp
236-238°C.

20 Analyysi yhdisteelle $C_{30}H_{32}Cl_2N_4O_5S \cdot 1,20 H_2O$:

Laskettu: C 55,16; H 5,30; N 8,58 %

Saatu: C 55,12; H 4,99; N 8,73 %

Esimerkki 16

Seuraava kuvaa tyypillisiä farmaseuttisia annostus-
25 muotoja, joita voidaan käyttää kaavan I mukaisen yhdisteen
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan ("yhdiste
X") terapeuttiseen tai ennalta ehkäisevään annosteluun:

(i) Tabletti 1	mg/tabletti
"Yhdiste X"	100,0
30 Laktoosi	182,75
Croscarmellose-natrium	12,0
Tärkkelys	2,25
Magnesiumstearaatti	3,0

35

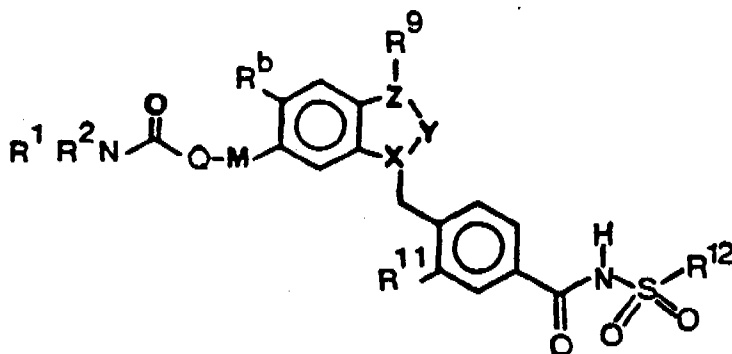
	(ii) <u>Tabletti 2</u>	<u>mg/tabletti</u>
	"Yhdiste X"	20,0
	Mikrokristallinen selluloosa	420,0
	Polyvinyyli pyrrolidoni	14,0
5	Tärkkelys	43,0
	Magnesiumstearaatti	3,0
	(iii) <u>Kapseli</u>	<u>mg/kapseli</u>
	"Yhdiste X"	10,0
	Laktoosi	488,5
10	Magnesiumstearaatti	1,5
	(iv) <u>Injektio 1</u>	<u>(10 mg/ml)</u>
	"Yhdiste X" (vapaan hapon muodossa)	1,0 % (paino/til.)
	Natriumfosfaatti	3,6 % (paino/til.)
	0,1 M NaOH-liuos	15,0 % (paino/til.)
15	Vettä injektiota varten ... 100 % asti	
	(v) <u>Injektio 2</u>	
	(puskuroitu pH 6:teen)	<u>(1 mg/ml)</u>
	"Yhdiste X" (vapaan hapen muodossa)	0,1 % (paino/tilav.)
	Natriumfosfaatti	2,26 % "-"
20	Sitruunahappo	0,38 % "-"
	Polyetyleeniglykoli 400	0,38 % "-"
	Vettä injektiota varten ... 100 % asti	
	(vi) <u>Aerosoli</u>	<u>mg/ml</u>
	"Yhdiste X"	0,2
25	Sorbitaanitrioleaatti	0,27
	Triklloorifluorimetaani	70,0
	Diklooridifluorimetaani	280,0
	Diklooritetrafluorietäni	1094,0

- 30 On huomion arvoista, että edellä mainittuja farmaseuttisia koostumuksia voidaan vaihdella hyvin tunnetun farmaseuttisen tekniikan mukaan, jolloin aktiivisen aineosan "yhdiste X:n" eroavat määrät ja tyypit voidaan säätää sopiviksi. Aerosolia (vi) voidaan käyttää yhdessä standardin, mitatun annoksen antavan aerosolidispenserin kanssa.

1. Kaavan I mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että ryhmä $>Z-Y-X<$ on

5

10



- 15 (a) $C=CR^a-N<$,
 (b) $>N-CR^a=C<$,
 (c) $>C=N-N<$ tai
 (d) $>N-N=C<$,

joissa ">" tarkoittaa kahta erillistä sidosta; radikaalit
 20 R^a , jos tämä on läsnä, ja R^b yhdessä merkitsevät

- (i) R^a , jos tämä on läsnä, ja R^b kumpikin vetyä,
 (ii) R^a klooria ja R^b vetyä,
 (iii) R^a bromia ja R^b on vetyä tai
 (iv) R^a , jos tämä on läsnä, ja R^b kumpikin klooria;
 25 radikaalit R^1 ja R^2 merkitsevät (i) R^1 ja R^2 toisistaan riippumatta vetyä, (C_{1-6}) -alkyyliä, joka mahdollisesti sisältää kaksois- tai kolmoissidoksen, (C_{3-6}) -sykloalkyyliä tai (C_{3-6}) -sykloalkyyli- (C_{1-4}) -alkyyliä, joissa sykloalkyyli-ryhmä tai sykloalkyyli-ryhmän sykloalkyyliosaa voi
 30 mahdollisesti sisältää kaksoissidoksen ja mahdollisesti 1 tai 2 (C_{1-3}) -alkyyli-ryhmää, tai (ii) R^1 ja R^2 yhdessä typ-
 piatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat pyrrolidino-, piperidino-, piperatsino-, morfolino- tai
 tiomorfolinorenkkaan, jossa renkaassa voi mahdollisesti
 35 olla 1-3 metyyli-ryhmää,

- R^9 on vety, (C_{1-6}) -alkyyli, joka mahdollisesti sisältää kaksois- tai kolmoissidoksen, (C_{3-6}) -sykloalkyyli tai (C_{3-6}) -sykloalkyyli tai (C_{3-6}) -sykloalkyyli- (C_{1-4}) -alkyyli, joissa sykloalkyyli-ryhmä tai sykloalkyyli-alkyyli-ryhmän
- 5 sykloalkyyliosaa saattaa mahdollisesti sisältää 1 tai 2 (C_{1-3}) -alkyyli-ryhmää,
- Q on happi tai iminoryhmä, jolla on kaava $-NR^3-$, jossa R^3 on vety tai metyyli,
- M on (C_{1-5}) -alkyleeniryhmä, jossa ketju, joka yhdistää Q:n
- 10 bentsenoidirenkaiseen, sisältää 1-3 hiiliatomia,
- R^{11} on vety, (C_{1-4}) -alkoksi, (C_{1-2}) -alkyyli tai hydroksi,
- R^{12} on (C_{6-12}) -aryyli, heteroaryyli tai (C_{6-12}) -aryyli- (C_{1-4}) -alkyyli, joissa missä tahansa aromaattinen tai heteroaromaattinen osa voi mahdollisesti sisältää 1 tai 2
- 15 substituenttia, joka on halogeeni, (C_{1-4}) -alkyyli, (C_{1-4}) -alkoksi, trifluorimetyyli tai amino, tai sen suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^1 , R^2 tai R^9 ovat toisistaan riippumatta metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, 1-metyylipropyyli, 2-metyylipropyyli, pentyyli, 1-etyylipropyyli, 3-metyylibutyyli, heksyyli, 4-metyyli-pentyyli, allyyli, 2-metyyliprop-2-enyyli, 3-metyylibut-3-enyyli, 2-propynyli, syklopropyyli, syklobutyyli, syklo-pentyyli, sykloheksyyli, syklopentenyyli, sykloheksenyyli, metyyli-syklobutyyli, syklopropyyli-metyyli, syklobutyyli-metyyli, syklopentyyli-metyyli, sykloheksyyli-metyyli, 1-syklopentyyli-etyyli, 2-syklopentyyli-etyyli tai metyyli-syklopentyyli-etyyli; tai
- 25 R^1 ja R^2 yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, muodostavat pyrrolidino-, piperidino-, 4-metyyli-piperatsino- tai morfolinorenkaita;
- M on metyleeni, etaani-1,2-diyyli, propaani-1,3-diyyli, propaani-1,2-diyyli, 2-metyylipropaani-1,2-diyyli tai butaani-1,3-diyyli;
- 35

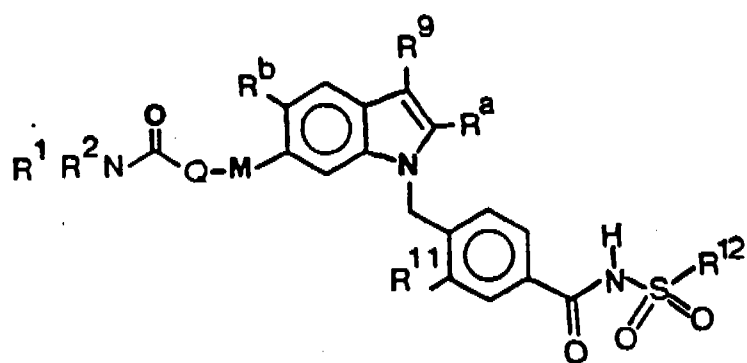
R^{11} on metoksi, etoksi, propoksi, metyyli tai etyyli; ja R^{12} on fenyyli, naftyyli, tienyyli, furyylipyridyyli, fenyylimetyyli, 2-fenyylietyyli tai 3-fenyylipropyyli, jossa aromaattinen tai heteroaromaattinen osa voi sisältää
 5 fluorin, kloorin, bromin, metyylin, etyylin, metoksin, etoksin, trifluorimetyylin tai aminosubstituentin.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 , R^2 ja R^9 ovat toisistaan riippumatta vety, (C_{1-4}) -alkyyli, joka mahdollisesti sisältää
 10 kaksoisidoksen, (C_{3-5}) -sykloalkyyli tai (C_{3-5}) -sykloalkyyli- (C_{1-2}) -alkyyli; tai R^1 ja R^2 yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat pyrrolidinon- tai morfolinorenkaan; M on (C_{1-3}) -alkyleeniryhmä; R^{11} on vety tai (C_{1-2}) -alkoksi ja R^{12} on fenyyli, joka voi sisäl-
 15 tää metyylin, kloorin, bromin, fluorin tai metoksiyhmän, pyridyylin tai tienyylin.

4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat kumpikin metyyliä tai R^1 ja R^2 yhdessä typpiätomien kanssa, johon ne
 20 ovat liittyneet, muodostavat morfolinorenkaan; R^9 on metyyli tai propyyli; Q on kaavan $-NR^3-$ mukainen imino; R^3 on vety; M on etyleeni; R^a ja R^b ovat kumpikin vetyjä; R^{11} on metoksi ja R^{12} on 2-kloorifenyyli tai 2-metyyli-fenyyli.

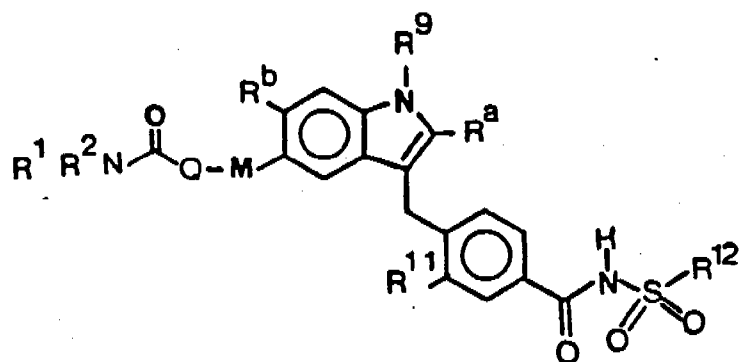
5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-4 mukainen yhdiste, joka on (a) kaavan (Ia) mukainen indoli, (b) kaavan (Ib) mukainen muunnettu indoli, (c) kaavan (Ic) mukainen indatsoli tai (d) kaavan (Id) mukainen muunnettu indatsoli, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5



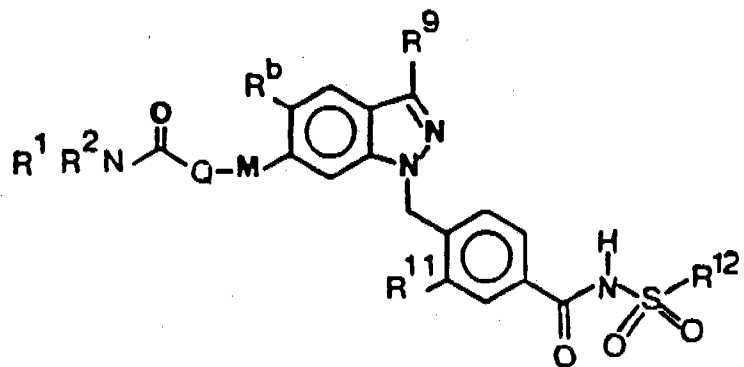
Ia

10



Ib

15

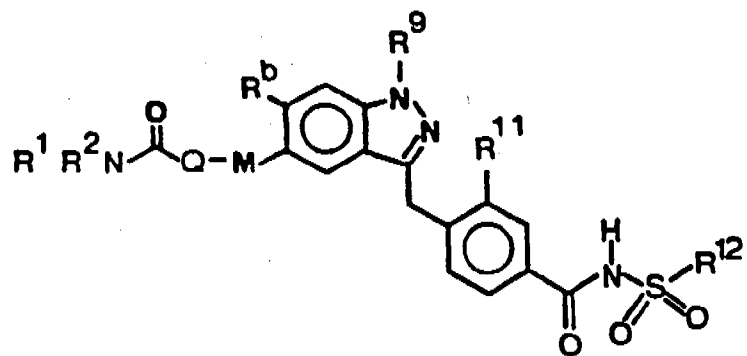


Ic

20

25

30



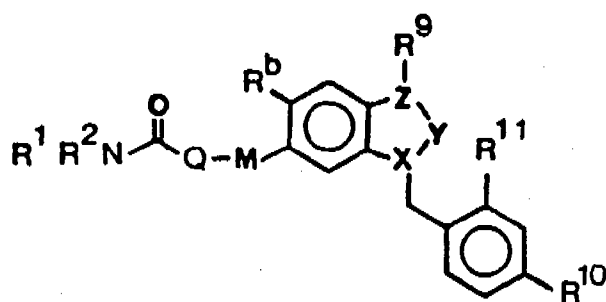
Id

35

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n-
n e t t u siitä, että se on 4-[5-[2-(N',N'-dimetyyli-
ureido)etyyli]-1-propyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksi-
N-(2-metyylifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi, 4-[5-[2-(N',N'-
5 dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-
metoksi-N-(2-metyylifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi tai 4-[5-
[2-(N',N'-dimetyyliureido)etyyli]-1-metyyli-indol-3-yyli-
metyyli]-3-metoksi-N-(2-kloorifenyyli-sulfonyyli)bentsamidi
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

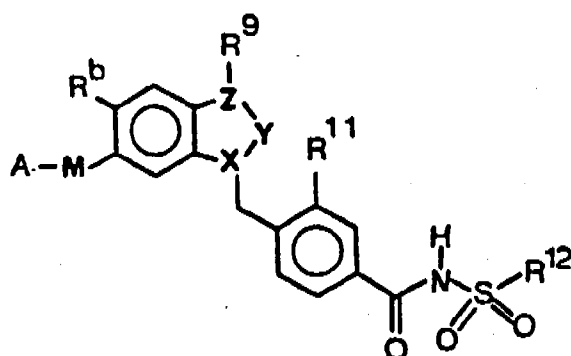
10 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen suola, t u n-
n e t t u siitä, että mainittu suola on valmistettu
emäksen kanssa, jolloin muodostuu fysiologisesti hyväksyt-
tävä kationi.

8. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksissa 1-7 mai-
15 nitun kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että (A) kaavan III mukainen yhdiste, jossa R^{10} on
karboksi, saatetaan reagoimaan sulfoniamidijohdannaisen
kanssa, jolla on kaava $R^{12} \cdot SO_2 \cdot NH_2$, dehydratoivan aineen
20 läsnäollessa tai kaavan III mukaisen hapon reaktiivinen
johdannainen saatetaan reagoimaan kaavan $R^{12} \cdot SO_2 \cdot NH_2$ mu-
kaisen sulfoniamidin tai sen suolan kanssa,



III

(B) asyloidaan kaavan IV mukainen alkoholi tai amiini



IV

5
10 jossa A on -OH, happohalidin kanssa, jolla on kaava $R^1R^2\text{NCOC}l$, tai kun R^2 on vety, isosyanaatin kanssa, jolla on kaava $R^1\text{NCO}$,

(C) pelkistetään kaksoissidos kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa R^1 , R^2 tai R^9 sisältää yhden kaksoissidoksen, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste,
15 jossa R^1 , R^2 tai R^9 ei sisällä kaksoissidosta, tai pelkistetään kaksoissidos vastaavasta kaavan I mukaisesta yhdisteestä, jossa M:ää vastaava ketju sisältää kaksoissidoksen, jolloin saadaan vastaava kaavan I mukainen yhdiste,

(D) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa $>Z-Y-X<$ on $>N-CR^a-C<$ tai $>N-N-C<$ ja R^9 ei ole vety, vastaava kaavan I mukainen imiini, jossa $>Z-Y-X<$
20 on $>N-CR^a-C<$ ja R^9 on vety, saatetaan reagoimaan reagenssin kanssa, jolla on kaava $R^9.U$, jossa U on kloori, bromi, jodi, metaanisulfonyylioksi tai p-tolueenisulfonyylioksi,
25 ja

(E) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen aikaansaamiseksi, jossa Q on $-NR^3-$ ja R^3 on vety, kaavan $R^1R^2\text{NH}$ mukainen amiini saatetaan reagoimaan vastaavan kaavan IV mukaisen isosyanaatin kanssa, jossa A on $-NCO$,

30 jolloin $>Z-Y-X<$, Q, M, R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^9 , R^{11} , paitsi kun ne on tarkemmin määritelty, merkitsevät samaa kuin missä tahansa patenttivaatimuksista 1-7,

ja jonka jälkeen haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, kaavan I mukaisen yhdisteen happomuoto saatetaan
35 reagoimaan emäksen kanssa, jolloin saadaan fysiologisesti

hyväksyttävä kationi tai sopiva kaavan I mukainen emäksinen yhdiste saatetaan reagoimaan hapon kanssa, jolloin muodostuu fysiologisesti hyväksyttävä anioni.

- 5 9. Kaavan III mukainen yhdiste, jossa R^{10} on karboksi tai kaavan $COOR^h$ mukainen ryhmä, jossa R^h on fenyyli, bentsyyli, ja (C_{1-6}) -alkyyliissä on mahdollisesti asetoksi-, $(1-4)$ -alkoksi tai (C_{1-4}) -alkyyliitiosubstituentti, ja $>Z-Y-X<$, Q, M, R^a , R^b , R^1 , R^2 ja R^9 merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, tai sen suola.
- 10 10. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää leukotrieeniä vastustavan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantajaa.