

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 955604 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 955604

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D209/42

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.05.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.11.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.11.1995**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **02.05.1994** **PCT/US1994/005023**
Internationell ansökan - International
application

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

27.05.1993	US	068367	19.10.1993	US	139323
02.02.1994	US	190814			

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Merrell Pharmaceuticals, Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Salituro, Francesco Gerald, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Baron, Bruce Michael, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Harrison, Boyd Lynn, Cincinnati, OH 45242, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

3-(indol-3-yyli)propenoiinihappojohdannaiset NMDA-antagonisteina

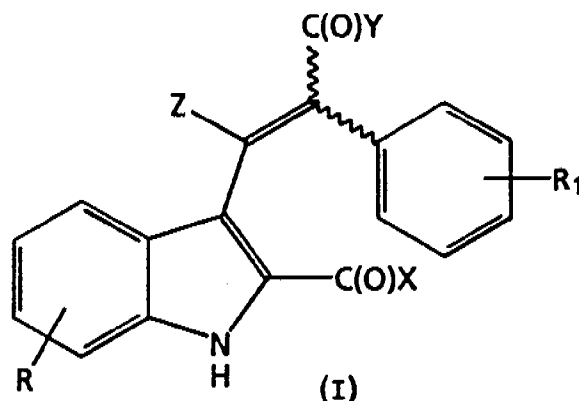
3-(indol-3-yl)propenoinisyraederivat som NMDA-antagonister

3-(indol-3-yyli)propenoiinihappojohdannaiset NMDA-antagonisteina

Tämä on jatko-osa hakemukselle, jonka sarjanumero on 08/139 323, rekisteröity 19. lokakuuta 1993, joka on jatkoa (1.62 Con.) hakemukselle, jonka sarjanumero on 08/068 367, rekisteröity 27. toukokuuta 1993, josta nyt luovuttu.

Tämän keksinnön kohteena on uusi luokka kiihottavan aminohapon antagonistiteja. Nämä uudet antagonistit, 3-(indol-3-yyli)propenoiinihappojohdannaiset ovat hyödyllisiä NMDA:n (N-metyyli-D-aspartaatti) antagonistiteina. Ne sitoutuvat edullisesti NMDA-reseptorikompleksissa stryksiini-epäherkkään glysiinisitoutumiskohtaan, joka liittyy monien sairaustilojen hoitamiseen. Keksinnön toisena kohteena on näiden käyttö monien sairauksien hoidossa kuten myös farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät näitä kiihottavan aminohapon antagonistiteja.

Tämän keksinnön mukaisesti on keksitty NMDA-antagonistien uusi luokka, jota voidaan kuvata kaavalla:



jossa Z on vety, $-\text{CH}_3$ tai $-\text{C}_2\text{H}_5$; R on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittuna ryhmästä vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, $-\text{CF}_3$ tai $-\text{OCF}_3$; R_1 on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittuna ryhmästä: vety, amino, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, halogeeni, $-\text{CF}_3$ tai $-\text{OCF}_3$; X ja Y

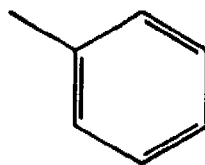
ovat -OH, fysiologisesti hyväksyttävä esteri tai fysiologisesti hyväksyttävä amidi ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät additiosuolat.

Tässä hakemuksessa käytettynä:

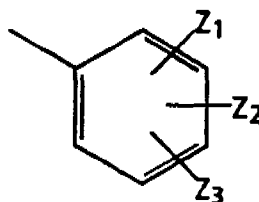
- 5 a) termi " C_{1-4} -alkyyli" viittaa haarautuneeseen tai haarautumattomaan alkyyliketjuryhmään, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten metyyliin, etyyliin, n-propyyliin, isopropyyliin, n-butyliin, isobutyliin ja vastaaviin;
- 10 b) termi " C_{1-4} -alkoksi" viittaa haarautuneeseen tai haarautumattomaan alkoksiketjuryhmään, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, kuten metoksiin, etoksiin, n-propoksiin, isopropoksiin, n-butoksiin, isobutoksiin ja vastaaviin;
- c) termi "halogeeni" viittaa fluoriatomiin, klooriatomiin, bromiatomiin tai jodiatomiin;
- 15 d) termi "fysiologisesti hyväksyttävä esteri" viittaa mihin tahansa ei-myrkylliseen esteriin tai mihin tahansa esilääkkeeseen, joka mahdollistaa tämän hakemuksen yhdisteiden toiminnan NMDA-antagonisteina: nämä fysiologisesti hyväksyttävät esterit voidaan valita yhdisteistä, 20 näihin kuitenkin rajoittumatta, joissa X ja Y voivat kumpikin riippumattomasti olla $-OR_2$, $-OCH_2OR_2$ tai $-O-(CH_2)_p-NR_5-R_6$; R_2 on C_{1-4} -alkyyli, fenyyli, substituoitu fenyyli tai fenyylialkyyli substituentti, jossa fenyylirengas voi valinnaisesti olla substituoitu; R_5 ja R_6 ovat kumpikin riippumattomasti C_{1-4} -alkyyli tai ne muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa piperidino-, morfolino- tai pyrrolidinoryhmän; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät additiosuolat;
- 25 e) termi "fysiologisesti hyväksyttävä amidi" viittaa mihin tahansa ei-myrkylliseen amidiin tai mihin tahansa esilääkkeeseen, joka mahdollistaa hakemuksen yhdisteiden toiminnan NMDA:n antagonisteina: nämä fysiologisesti hyväksyttävät amidit voidaan valita yhdisteistä, mutta näihin rajoittumatta, joissa X ja Y voivat kumpikin olla 30 riippumattomasti $-NR_3R_4$; R_3 ja R_4 ovat kumpikin riippumatto-

masti vety, fenyyli, substituoitu fenyyli, fenyylialkyyli tai C_{1-4} -alkyyli; tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä viereisen typpiätomien kanssa $-CH_2-CH_2-Z-CH_2CH_2-$ renkaan, jossa Z on sidos, O, S tai NR_7 , jossa R_7 on vety tai C_{1-4} -alkyyli; nämä renkaat käsittävät, näihin rajoittumatta, piperidinon, morfolinon, tiomorfolinon, piperatsinon, N-metyylipiperatsinon tai pyrrolidinon ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät additiosuolat;

f) termi "fenyyli" tai "Ph" viittaa fenyyli-ryhmään (C_6H_5), jolla on kaava



g) termi "substituoitu fenyyli" viittaa fenyyli-ryhmään, jolla on kaava



jossa voi olla 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittuna ryhmästä vety, halogeenit, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$ ja $-NO_2$. Nämä substituentit voivat olla samanlaisia tai erilaisia ja ne voivat esiintyä missä tahansa orto-, meta- tai para-asemassa;

h) termi "fenyylialkyyli substituentti" tai "fenyylialkyyli" viittaa seuraavaan rakenteeseen $-(CH_2)_m-C_6H_4Z_y$, jossa m on kokonaisluku 1 - 3. Tämä fenyyli- rengas voi olla substituoitu tavalla, jota on kuvattu kohdassa (g);

i) merkintä "  " viittaa sidokseen, jonka stereokemia ei ole määritetty;

j) termi "farmaseuttisesti hyväksyttävät additiosuolat" viittaa joko happoadditiosuolaan tai emäsadditiosuolaan;

Ilmaisu "farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat" on tarkoitettu koskemaan kaavan (I) emäsyhdisteiden tai minkä tahansa niiden välituotteiden mitä tahansa ei-myrkyllistä orgaanista tai epäorgaanista happoadditiosuolaa. Kuvaavia epäorgaanisia happoja, jotka muodostavat sopivia suoloja, ovat vetykloridi-, vetybromidi-, rikki- ja fosforihappo ja happometallisuolat, kuten natrium monovetyortofosfaatti ja kalium vetysulfaatti. Kuvaavia orgaanisia happoja, jotka muodostavat sopivia suoloja ovat mono-, di- ja trikarboksyylihapot. Kuvaavia tällaisia happoja ovat esimerkiksi etikka-, glykoli-, maito-, palorypäle-, maloni-, meripihka-, glutaari-, fumaari-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, hydroksimeripihka-, hydroksi-hydroksimeripihkahappo, bentsoehappo, hydroksibentsoehappo, fenyylietikkahappo, kanelihappo, salisyylihappo, 2-fenoksibentsoehappo ja sulfonihapot, kuten p-tolueenisulfonihappo, metaanisulfonihappo ja 2-hydroksietaanisulfonihappo. Tällaiset suolat voivat esiintyä joko hydratussa tai pääosin vedettömässä muodossa. Tavallisesti näiden yhdisteiden happoadditiosuolat ovat liukoisia veteen ja erilaisiin hydrofiilisiin orgaanisiin liuottimiin ja verrattuna niiden vapaisiin emäsmuotoihin niillä on tavallisesti korkeammat sulamispisteet.

Ilmaisu "farmaseuttisesti hyväksyttävät emäksiset additiosuolat" on tarkoitettu koskemaan kaavan (I) mukaisien yhdisteiden tai minkä tahansa niiden välituotteiden mitä tahansa ei-myrkyllisiä orgaanisia tai epäorgaanisia emäsadditiosuoloja. Kuvaavia emäksiä, jotka muodostavat sopivia suoloja ovat alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidit, kuten natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium- tai bariumhydroksidit; ammoniakki ja alifaattiset, sykliiset tai aromaattiset orgaaniset amiinit, kuten metyyliamiini, dimetyyliamiini, trimetyyliamiini ja pikoliini.

Kaavan (I) yhdisteet esiintyvät geometrisinä isomeereinä. Mitkä tahansa tässä hakemuksessa esiintyvät viittaukset kaavan (I) yhdisteisiin on tarkoitettu käsittämään joko spesifisen geometrisen isomeerin tai isomeerien seoksen. Spesifiset isomeerit voidaan erottaa ja ottaa talteen alalla tunnettujen menetelmien avulla, kuten kromatografisesti ja selektiivisesti kiteyttämällä.

Kuvaavia esimerkkejä kaavan (I) yhdisteistä ovat:

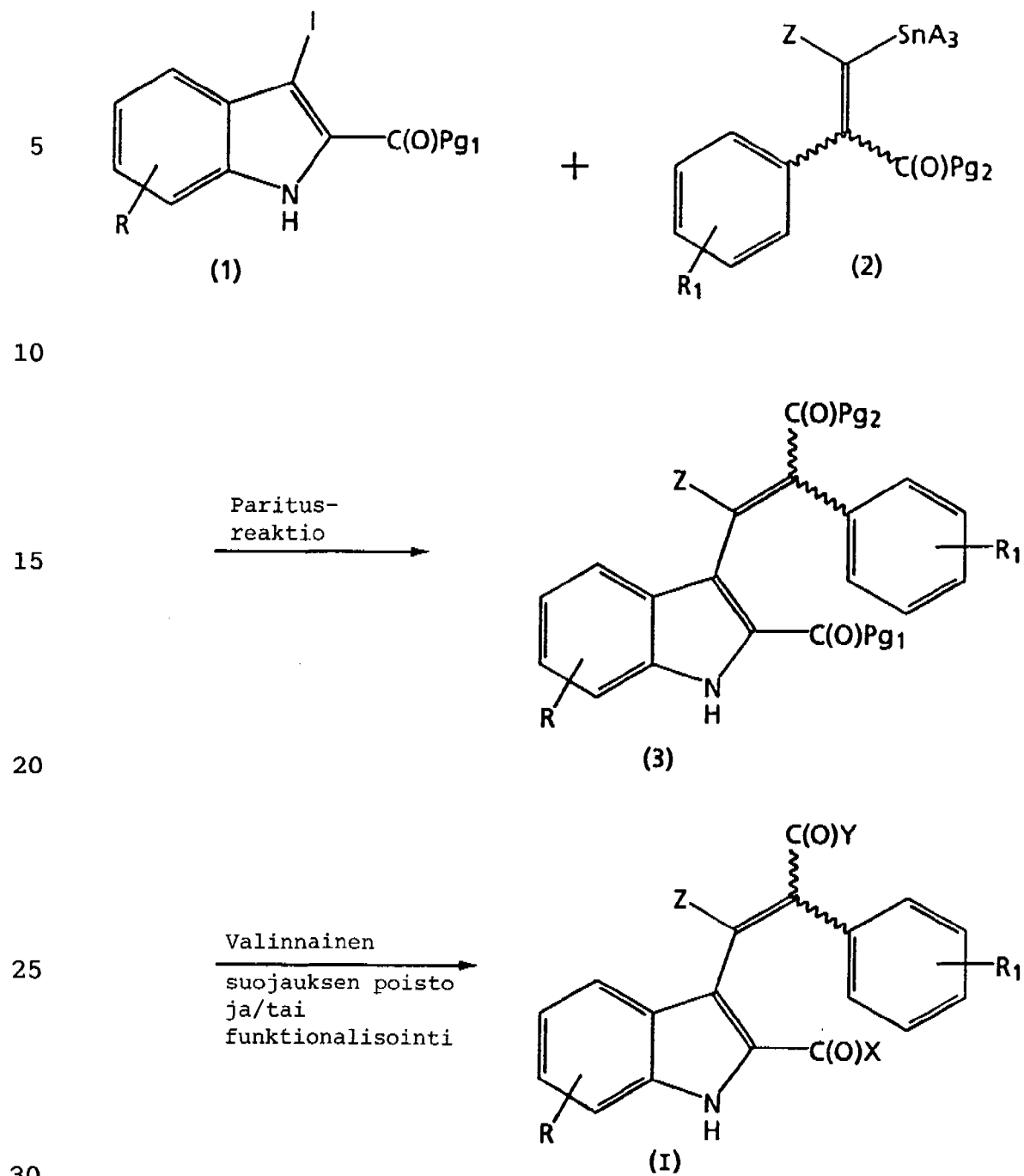
- a) (E)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo etyyliesteri,
- b) (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- c) (E)-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo,
- d) (Z)-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo,
- e) (E)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-5,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- f) (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-5,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- g) (E)-2-fenyyli-3-(5,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo,
- h) (Z)-2-fenyyli-3-(5,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo,
- i) (E)-N-metyyli-2-fenyyli-3-(2-karbometyyliamino-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoamidi,
- j) (Z)-N-metyyli-2-fenyyli-3-(2-karbometyyliamino-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoamidi,
- k) (E)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-6-kloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- l) (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-6-kloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- m) (E)-2-fenyyli-3-(6-kloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo,
- n) (Z)-2-fenyyli-3-(6-kloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo,

- o) (E)-2-(4-metoksifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo etyyliesteri,
- p) (Z)-2-(4-metoksifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- 5 q) (E)-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappo,
- r) (Z)-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappo,
- s) (E)-2-(4-aminofenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- 10 t) (Z)-2-(4-aminofenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- u) (E)-2-(4-aminofenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappo,
- 15 v) (Z)-2-(4-aminofenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappo,
- w) (E)-2-(4-kloorifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- x) (Z)-2-(4-kloorifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- 20 y) (E)-2-(4-kloorifenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappo,
- z) (Z)-2-(4-kloorifenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappo,
- 25 aa) (E)-2-(4-metyylifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- bb) (Z)-2-(4-metyylifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri,
- cc) (E)-2-(4-metyylifenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappo,
- 30 dd) (Z)-2-(4-metyylifenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappo,
- ee) (E)-N-metyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappoamidi,
- 35 ff) (Z)-N-metyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyyliahappo)propenoiinihappoamidi,

- gg) (E)-N,N-dimetyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-
yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
hh) (Z)-N,N-dimetyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-
yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
5 ii) (E)-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-
2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
jj) (Z)-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-
2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
kk) (E)-N-metyyli-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-in-
10 dol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
ll) (Z)-N-metyyli-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-in-
dol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
mm) (E)-N-bentsyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-
yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
15 nn) (Z)-N-bentsyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-
yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
oo) (E)-N-morfolino-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-
yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
pp) (Z)-N-morfolino-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-
20 yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
qq) (E)-N-4-metyylipiperatsino-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-
indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
rr) (Z)-N-4-metyylipiperatsino-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-
indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi,
25 ss) (E)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-
yyli)propenoiinihappo,
tt) (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-
yyli)propenoiinihappo,
uu) (E)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-
30 yyli)propenoiinihappo-t-butyylisteri,
vv) (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-
yyli)propenoiinihappo-t-butyylisteri.

Kaavan (I) yhdisteet voidaan valmistaa käyttäen menetelmiä, jotka ovat analogisia alalla tunnettujen kans-
35 sa. Eräs menetelmä näiden yhdisteiden valmistamiseksi on kuvattu seuraavassa reaktiokaaviossa 1.

Reaktiokaavio 1



Kuten reaktiokaaviossa 1 on esitetty, kaavan (I) yhdisteet voidaan valmistaa altistamalla tarkoitukseenmukaisesti substituoitu 3-jodi-indoli (1) paritusreaktiolle tarkoitukseenmukaisesti substituoitun 3-stannyylipropenoi-

35

nihapon (2) kanssa antamaan yhdiste (3). Yhdisteen (2) stannyyli-ryhmällä SnA_3 on kolme substituenttia A, jotka voivat olla joko alkyyli tai aryyli, kuten fenyyli, metyyli, etyyli, n-butyli jne., joista metyyli ja n-butyli ovat edullisia ja n-butyli on edullisin. Rakenteessa (1) R on kuten kaavan (I) yhdisteelle on määritetty. Rakenteessa (2) R_1 ja Z ovat kuten kaavan (I) yhdisteelle on määritetty tai antavat suojauksen poistamisen jälkeen R_1n , kuten on määritetty kaavan (I) yhdisteille. Pg_1 ja Pg_2 ovat kumpikin riippumattomasti sellaisia ryhmiä kuin fysiologisesti hyväksyttäviä estereitä, fysiologisesti hyväksyttäviä amideja, hydrolysoitavissa olevia estereitä tai aktiivisia jättäviä esteriryhmiä, jotka ovat tunnettuja alalla.

Aktiivisten jättävien esteriryhmien muodostus ja käyttö ovat hyvin tunnettuja ja hyväksyttyjä alalla. Aktiivisia jättäviä esteriryhmiä ovat, näihin rajoittumatta, happoanhydridit, sekahappoanhydridit, happokloridit, happobromidit, 1-hydroksibentsotriatsoliesterit, 1-hydroksisukkiini-imidiesterit tai aktivoituneet välituotteet, jotka on muodostettu paritusreagenssien, kuten disykloheksyyli-karbodiimidin, 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyyli-karbodiimidin ja 2-etoksi-1-etoksikarbonyyli-1,2-dihydrokinolonin läsnä ollessa. Aktiiviset jättävät esteriryhmät voidaan valmistaa ja eristää ennen niiden käyttöä tai ne voidaan valmistaa ja käyttää ilman eristämistä muodostamaan fysiologisesti hyväksyttäviä estereitä tai fysiologisesti hyväksyttäviä amideja.

Lähtöaineita (1) ja (2) on helposti saatavilla alaan perehtyneelle; M. R. Brennan et al., Heterocycles, 24, 2879 - 2884 (1986); R. D. Arnold et al. J. Org. Chem., 24, 117 - 118 (1959); [J.C. Cochran et al., Organometallics, 8, 804 - 812 (1989)] J. S. Nimitz ja H.S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981); (T.A. Blumenkopf Synth. Commun., 16, 139 - 147 (1986); D. Habäch ja K. Metzger Heterocycles 24,

289 - 296 (1986); Y. Watanabe et al. Tet.Let., 27, 215 - 218 (1986); J.R. McCarthy et al. JACS 113, 7439 - 7440 (1991).

Tavallisesti reaktiokaaviossa 1 kuvattu paritusreaktio toteutetaan sopivassa liuottimessa kuten 1-metyyli-2-pyrrolidinonissa. Reaktio toteutetaan käyttäen mooliylimäärää 3-jodi-indolia (1), joka määrä on edullisesti alueella 1,1 - 10 ekv., josta 1,5 ekv. on edullinen. Paritusreaktio toteutetaan käyttäen sopivaa palladiumkatalyyttiä, kuten tetrakis(trifenyylifosfiini)palladiumia (0), bis(asetonitriili)palladium(II)kloridia, palladium(II)kloridia, palladium(II)asetaattia, palladium(II)bromidia, bis(bentsonitriili)palladium(II)kloridia, palladium(II)-asetoasetaattia, joista tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium (0), bis(asetonitriili)palladium(II)kloridi, palladium(II)kloridi, palladium(II)asetaatit ovat edullisia ja bis(asetonitriili)palladium(II)kloridi on edullisin. Paritusreaktio toteutetaan lämpötila-alueella 0 °C - liuotimen palautusjäähdytyslämpötila. Paritusreaktioita varten, jotka toteutetaan 1-metyyli-2-pyrrolidinonissa, edullinen lämpötila on 60 °C. Reaktiokaaviossa 1 kuvatut paritusreaktiot vaativat 1 - 72 tuntia ja ne tulisi pysäyttää hetkenä, jossa saavutetaan maksimimäärä haluttua tuotetta (3) ja minimimäärä ei-toivottuja tuotteita. Paritusreaktion tuote (3) voidaan eristää ja puhdistaa käyttäen alalla hyvin tunnettuja menetelmiä. Näitä menetelmiä ovat vesipitoinen uuttaminen käyttäen sopivia orgaanisia liuottimia, kuten etyyliasetaattia, dietyylieetteriä, dikloorimetaania jne., haihduttaminen, kromatografia käyttäen sopivaa eluenttia, kuten etyyliasetaatin ja heksaanin seoksia, dikloorimetaania jne. ja toistokiteyttäminen.

Paritusreaktiosta saadun tuotteen (3) suojaus voidaan valinnaisesti poistaa ja/tai tuote voidaan muuttaa reaktiokykyiseksi käyttäen alalla hyvin tunnettuja menetelmiä antamaan kaavan (I) yhdisteitä. Näitä menetelmiä

ovat estereiden hydrolyysi, estereiden selektiivinen hydrolyysi, transesteröinti, aktivoitujen jättävien esteriryhmien amidointi ja aktivoitujen jättävien esteriryhmien esteröinti.

5 Kuten reaktiokaaviossa 1 on kuvattu, kaavan (I) yhdisteet voidaan valmistaa altistamalla yhdiste (3) tarkoituksenmukaiselle reaktiolle, jolla aikaansaadaan tarkoituksenmukainen funktionaalisuus indoliytimen 2-asemaan ja/tai propenoiinihapon 1-asemaan muodostaen täten yhden
10 kaavan (I) halutuista yhdisteistä. Rakenteessa (3) Z, R ja R_1 ovat kuten kaavassa (I) on määritetty tai suojauksen poistamisen jälkeen antavat R_1 :n kuten kaavassa (I) on määritetty ja Pg_1 ja Pg_2 ovat kumpikin riippumattomasti ryhmiä kuten C_{1-4} -alkyyli tai muita aktiivisia jättäviä esteriryhmiä,
15 jotka ovat tunnettuja alalla, fysiologisesti hyväksyttävä esteri tai fysiologisesti hyväksyttävä amidi.

Reagoivia ryhmiä muodostavat reaktiot voidaan toteuttaa alalla hyvin tunnettujen menetelmien avulla. Esimerkiksi funktionaalisia estereitä voidaan lisätä indoliytimen 2-asemaan ja/tai propenoiinihapon 1-asemaan käyttäen erilaisia esteröintimenetelmiä. Eräässä sopivassa esteröintimenetelmässä saatetaan tarkoituksenmukainen rakenteen (3) yhdiste, jossa Pg_1 ja Pg_2 ovat C_{1-4} -alkyyli-ryhmiä, kosketukseen ylimäärän kanssa kaavan XOH tai kaavan YOH
20 alkoholia, jossa X ja Y ovat kuten kaavassa (I) on määritetty. Reaktio toteutetaan tavallisesti ylimäärän emästä, kuten kaliumkarbonaattia, läsnä ollessa. Reaktio toteutetaan tavallisesti lämpötilassa huoneenlämpötila - palautusjäähdytyslämpötila 1 - 24 tunnin aikana. Kun reaktio on
30 täydellinen, haluttu kaavan (I) tuote voidaan ottaa talteen uuttamalla orgaanisella liuottimella. Sitten se voidaan puhdistaa flashkromatografisesti ja/tai toistokiteyttämällä kuten alalla on tunnettua. Sopivia kromatografisia liuottimia ovat etyyliasetaatin ja heksaanin seokset, dikloorimetaani ja dikloorimetaanin ja metanolin seokset.
35

Sopivia toistokiteyttämisluiottimia ovat etyyliasetati/heksaani.

Amidit voidaan myös helposti valmistaa saattamalla rakenteen (3) yhdiste, jossa Pg_1 ja Pg_2 ovat C_{1-4} -alkyyliä, kosketukseen ylimäärän kanssa ammoniakkia tai mono- tai dialkyyliamiinia, joka vastaa haluttua X- tai Y-substituenttia, lämpötilassa 0 - 100 °C aikana 1 - 48 tuntia käyttäen amiinia liuottimena, tai inertissä liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa. Saadut kaavan I amidijohdannaiset voidaan sitten eristää ja puhdistaa alalla hyvin tunnettujen menetelmien avulla.

Kuten on ilmeistä alaan perehtyneelle, mikäli X ja Y eivät molemmat ole sama ryhmä lopputuotteessa, voi olla tarpeellista toteuttaa suojauksen poisto ja funktionaalisuusreaktiot peräkkäisesti käyttäen sopivia suojaryhmiä, kuten niitä, joita on kuvattu julkaisussa Protecting Groups in Organic Synthesis, T. Greene. Tämä voidaan tehdä käyttäen menetelmiä, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla; D. B. Bryan et al., JACS, 99, 2353 (1977); E. Wuensch, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), E. Müller, julk. George Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, osa 15; M. G. Saulnierand ja G. W. Gribble, JOC, 47, 2810 (1982); Y. Egawa et al., Chem. Pharm. Bull. 7, 896 (1963); R. Adams ja L. H. Ulich, JACS, 42, 599 (1920); ja J. Szmuszkoviocz, JOC, 29, 834 (1964).

Esimerkiksi kaavan (I) yhdiste, jossa Y on fysiologisesti hyväksyttävä amidi ja X on fysiologisesti hyväksyttävä esteri tai -OH, voidaan valmistaa rakenteen (3) yhdisteestä, jossa Pg_2 on t-butyyl-O- ja Pg_1 on fysiologisesti hyväksyttävä esteri, muu kuin t-butyyl tai hydrolysoitavissa oleva esteri. t-butyyliryhmän selektiivinen poistaminen antaa rakenteen (3) yhdisteen, jossa Pg_2 on -OH ja Pg_1 on fysiologisesti hyväksyttävä esteri, muu kuin t-butyyl tai hydrolysoitavissa oleva esteri, joka voidaan amidoida muodostamalla aktivoitu jättävä esteriryhmä, mitä

seuraa sopivan amiinin lisääminen, kuten alalla hyvin tiedetään. Sopiva amiini on sellainen, joka antaa fysiologisesti hyväksyttävän amidin Y, kuten on toivottua kaavan (I) lopputuotteessa. Sopivia amiineja ovat, näihin rajoittumatta, metyyliamiini, dimetyyliamiini, etyyliamiini, dietyyliamiini, propyyliamiini, butyyliamiini, aniliini, 4-kloorianiliini, N-metyylaniliini, bentsyyliamiini, fenetyyliamiini, morfoliini, piperatsiini, piperidiini, N-metyylipiperatsiini, tiomorfoliini, pyrrolidiini ja N-metyylibentsyyliamiini. Aktiivisen jättävän esteriryhmän muodostaminen voi vaatia indolin NH suojaamista käyttäen sopivaa suojaryhmää, kuten bentseenisulfonyyliä, p-tolu-eenisulfonyyliä, trimetyylisilyyliä, trimetyylisilylietoksimetyyliä ja vastaavia. Tapauksissa, joissa indoli NH tarvitsee suojausta, tämä toteutetaan parhaiten ennen t-butyylin poistamista Pg_2 :sta. Lisäfunktionaalisuus tai hydrolyysi antaa kaavan (I) yhdisteen, jossa Y on fysiologisesti hyväksyttävä amidi ja X on fysiologisesti hyväksyttävä esteri tai -OH. Funktionalisoinnin jälkeen indolin NH:n suojaryhmän poistaminen antaa kaavan (I) yhdisteen.

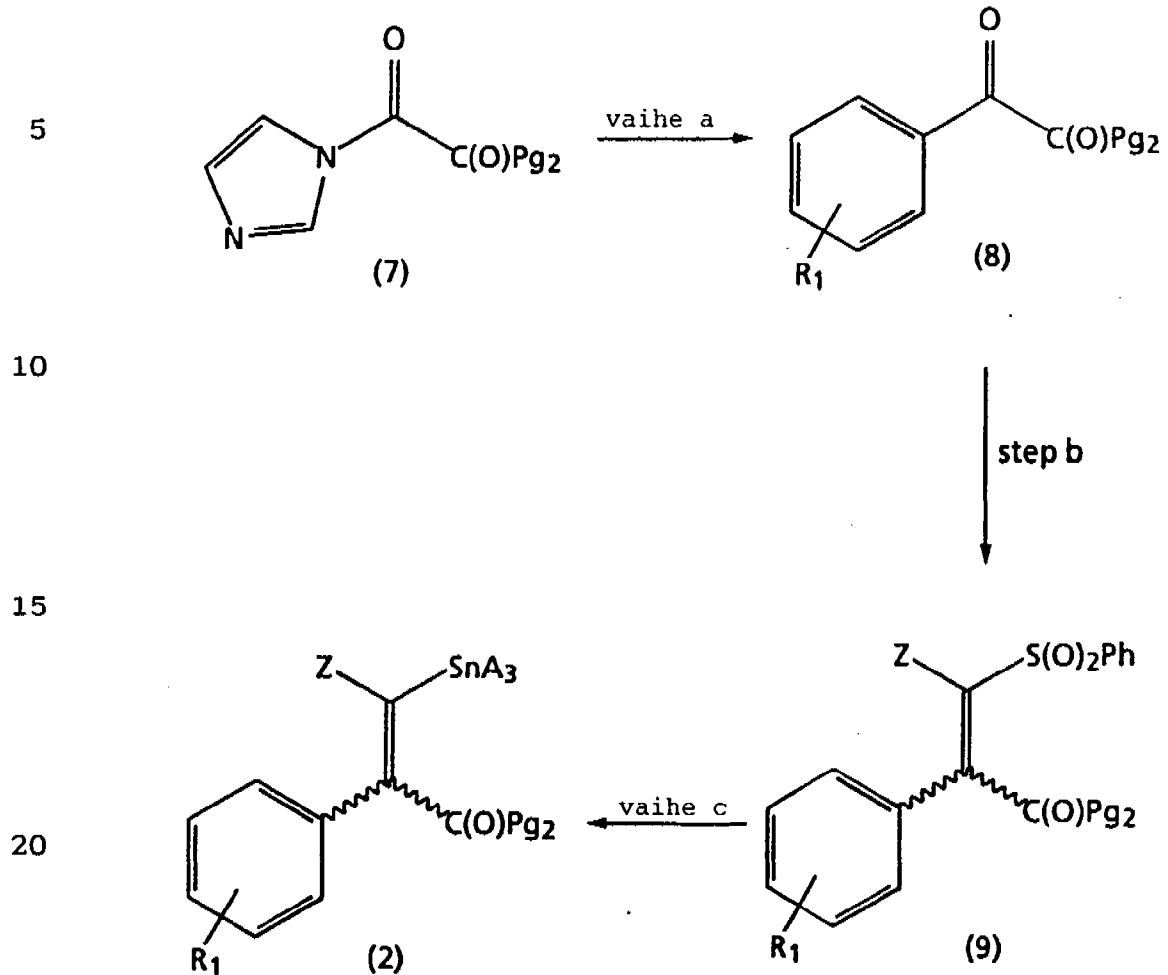
Samalla tavalla kaavan (I) yhdiste, jossa X on fysiologisesti hyväksyttävä amidi ja Y on fysiologisesti hyväksyttävä esteri tai -OH, voidaan valmistaa rakenteen (3) yhdisteestä, jossa Pg_1 on t-butyyl-O- ja Pg_2 on fysiologisesti hyväksyttävä esteri, muu kuin t-butyyl- tai hydrolysoitavissa oleva esteri.

Kaavan (I) yhdisteet, joissa X ja Y ovat -OH, voidaan valmistaa rakenteen (3) yhdisteestä, jossa Pg_1 ja Pg_2 ovat C_{1-4} -alkoksi tai aktivoitu jättävä esteriryhmä, poistamalla suojaus käyttäen mooliylimäärää sopivaa reagenssia, kuten litiumhydroksidia, natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, natriumbikarbonaattia, natriumkarbonaattia tai kaliumkarbonaattia, joista litiumhydroksidi, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi ovat edullisia ja litiumhydroksidi on edullisin. Nämä suojauksenpoistot toteutetaan

sopivassa liuottimessa, kuten metanolissa, etanolissa, metanolin tai etanolin ja veden seoksissa, tetrahydrofuraanin ja veden seoksissa tai vedessä. Reaktio toteutetaan tavallisesti lämpötila-alueella huoneenlämpötila - palautusjäähdytyslämpötila 1 - 24 tunnin aikana. Kun reaktio on 5 täydellinen, haluttu kaavan (I) tuote voidaan ottaa talteen menetelmillä, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla, kuten haihduttamalla, saostamalla säätämällä liuoksen pH-arvo sopivalla hapolla, kuten vetykloridihapolla, etikka- 10 hapolla jne., uuttamalla ja toistokiteyttämällä.

Rakenteen (2) yhdisteet voidaan valmistaa käyttäen menetelmiä, jotka ovat analogisesti hyvin tunnettuja alalla, J. S. Nimitz ja H.S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981), (T. A. Blumenkopf Synth. Commun. 16, 139 - 147 (1986), D. 15 Habäch ja K. Metzger Heterocycles 24, 289 - 296 (1986), Y. Watanabe et al. Tet. Let. 27, 215 - 218 (1986), J. R. McCarthy et al. JACS 113, 7439 - 7440 (1991). Erästä menetelmää näiden yhdisteiden valmistamiseksi on kuvattu seuraavassa reaktiokaaviossa 1a.

Reaktiokaavio 1a



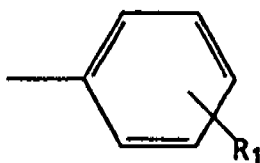
Reaktiokaaviossa 1a vaiheessa a tarkoituksenmukainen rakenteen (7) imidatsolidi, joka on valmistettu J. S. Nimitzin ja H. S. Mosherin menetelmällä julkaisusta JOC 46, 211 - 213 (1981), saatetaan kosketukseen tarkoituksenmukaisen metallo-orgaanisen reagenssin kanssa antamaan rakenteen (8) α -ketoesteri.

Rakenteen (7) tarkoituksenmukainen imidatsolidi on sellainen, jossa Pg_2 on fysiologisesti hyväksyttävä esteri, fysiologisesti hyväksyttävä amidi, hydrolysoitavissa oleva esteri tai aktiivinen jättävä esteriryhmä; tai se on ryhmä, joka muodostaa fysiologisesti hyväksyttävän esterin

5 tai fysiologisesti hyväksyttävän amidin, kuten halutaan, kaavan (I) lopputuotteessa antaen aktiivisen jättävän esteriryhmän, joka muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi esteriksi tai fysiologisesti hyväksyttäväksi amidiksi, kuten halutaan, kaavan (I) lopputuotteessa.

Tarkoituksenmukainen metallo-orgaaninen reagenssi on sellainen, joka muuttaa fenyylin tai substituoidun fenyylin, jolla on kaava

10



15 jossa R_1 on kuten kaavan (I) lopputuotteessa on haluttua tai antaa suojauksenpoiston jälkeen $R_1:n$, kuten halutaan kaavan (I) lopputuotteessa.

Esimerkiksi rakenteen (7) imidatsolidi saatetaan kosketukseen sopivan metallo-orgaanisen reagenssin kanssa. Kuten alaan perehtynyt ymmärtää, sopivat metallo-orgaaniset reagenssit voidaan valita seuraavista: litium-orgaaniset reagenssit, natrium-orgaaniset reagenssit, magnesium-
20 orgaaniset reagenssit, sinkki-orgaaniset reagenssit, mangaani-orgaaniset reagenssit jne., joista litium-orgaaniset ja magnesium-orgaaniset reagenssit ovat edullisia ja magnesium-orgaaniset reagenssit ovat edullisimpia. Reaktio
25 toteutetaan sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraa- nissa tai dietyylieetterissä lämpötilassa $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - liuot- timen palautusjäähdytyslämpötila. Tuote voidaan eristää menetelmillä, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla, kuten
30 uuttamalla ja haihduttamalla tyhjiössä. Tuote voidaan sit- ten puhdistaa menetelmillä, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla, kuten tislaamalla, kromatografisesti tai toistoki- teyttämällä.

35 Reaktiokaaviossa 1a vaiheessa b tarkoituksenmukai- nen rakenteen (8) α -ketoesteri, joka on tunnettu alalla

(J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981))
 saatetaan kosketukseen tarkoituksenmukaisen fosfori-orgaanisen ylidin kanssa antamaan rakenteen (9) vinyylisulfonyli.

Rakenteen (8) tarkoituksenmukainen α -ketoesteri on
 5 sellainen, jossa Z on kuten halutaan kaavan (I) lopputuotteessa; Pg₂ on fysiologisesti hyväksyttävä esteri, fysiologisesti hyväksyttävä amidi, hydrolysoitavissa oleva esteri tai aktiivinen jättävä esteriryhmä; tai aikaansaa ryhmän -OH, fysiologisesti hyväksyttävän esterin tai fysiologisesti hyväksyttävän amidin, kuten halutaan kaavan
 10 (I) lopputuotteessa; ja R₁ on kuten halutaan kaavan (I) lopputuotteessa tai saa aikaan suojauksenpoiston jälkeen R₁:n kuten halutaan kaavan (I) lopputuotteessa.

Tarkoituksenmukainen fosfori-orgaaninen ylidei on
 15 sellainen, joka muuttaa rakenteen (8) α -ketoesterin vinyylisulfonyliksi, jolla on rakenne (9). Tarkoituksenmukainen fosfori-orgaaninen ylidei muodostetaan saattamalla tarkoituksenmukainen fosfori-orgaaninen reagenssi, kuten dietyylifenyylisulfonyylimetyylifosfonaatti (T. A. Blumenkopf
 20 Synth. Commun., 16, 139 - 147 (1986), dietyyli-1-(fenyylisulfonyli)etyylifosfonaatti tai dietyyli-1-fenyylisulfonyli)propyylifosfonaatti kosketukseen sopivan emäksen, kuten litiumdi-isopropyyliamidin, natriumhydridin, litiumbis(trimetyylisilyyli)amidin tai kalium t-butoksidin kanssa. Tarkoituksenmukaiset fosfori-orgaaniset reagenssit ja
 25 tarkoituksenmukaisten fosfori-orgaanisten reagenssien käyttö ovat hyvin tunnettuja ja arvostettuja alalla (J. Boutagy ja R. Thomas Chem. Rev. 74, 8799 (1974); D. Habäch ja K. Metzger Heterocycles 24, 289 - 296 (1986); P. J. Kocienski ja J. Tideswell Synth. Commun. 9, 411 - 419
 30 (1979)).

Esimerkiksi tarkoituksenmukainen fosfori-orgaaninen reagenssi saatetaan kosketukseen sopivan emäksen, kuten
 35 litiumdi-isopropyyliamidin, natriumhydridin, litiumbis(trimetyylisilyyli)amidin tai kalium t-butoksidin kanssa.

Ylidin muodostaminen toteutetaan sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, bentseenissä tai dietyylieetterissä. Ylidin muodostaminen toteutetaan tavallisesti lämpötilassa -78°C - ympäristön lämpötila. Tarkoituksen-

5 mukainen fosfori-orgaaninen ylididi saatetaan kosketukseen tarkoituksenmukaisen rakenteen (8) α -ketoesterin kanssa. Reaktio toteutetaan sopivassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, bentseenissä tai dietyylieetterissä. Yleensä reaktio toteutetaan samassa liuottimessa, jota

10 käytetään tarkoituksenmukaisen fosfori-orgaanisen ylididin muodostamiseen. Reaktio toteutetaan lämpötilassa -78°C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila. Tavallisesti reaktio kestää 1 - 48 tuntia. Tuote voidaan eristää alalla hyvin tunnettujen menetelmien avulla, kuten uuttamalla ja

15 haihduttamalla tyhjiössä. Sitten tuote voidaan puhdistaa alalla hyvin tunnettujen menetelmien avulla, kuten tislamalla, kromatografisesti tai toistokiteyttämällä.

Reaktiokaaviossa 1a vaiheessa c tarkoituksenmukainen vinyylisulfony, jolla on rakenne (9), saatetaan kos-

20 ketukseen tarkoituksenmukaisen tri-substituoidun hydridireagenssin kanssa antamaan tarkoituksenmukaisesti substituoitu 3-stannyylipropenoiinihappo (2).

Rakenteen (9) tarkoituksenmukainen vinyylisulfony on sellainen, jossa Z, R_1 ja Pg_2 ovat kuten halutaan kaavan

25 (I) lopputuotteessa tai on sellainen, jossa R_1 ja Pg_2 aikaansaavat suojauksenpoiston jälkeen ja/tai reagoivan ryhmän muodostamisen jälkeen $R_1:n$ ja Y on kuten halutaan kaavan (I) lopputuotteessa.

Tarkoituksenmukainen tri-substituoitu tinahydridireagenssi on sellainen, joka lisää stannyyli-ryhmän SnA_3 .

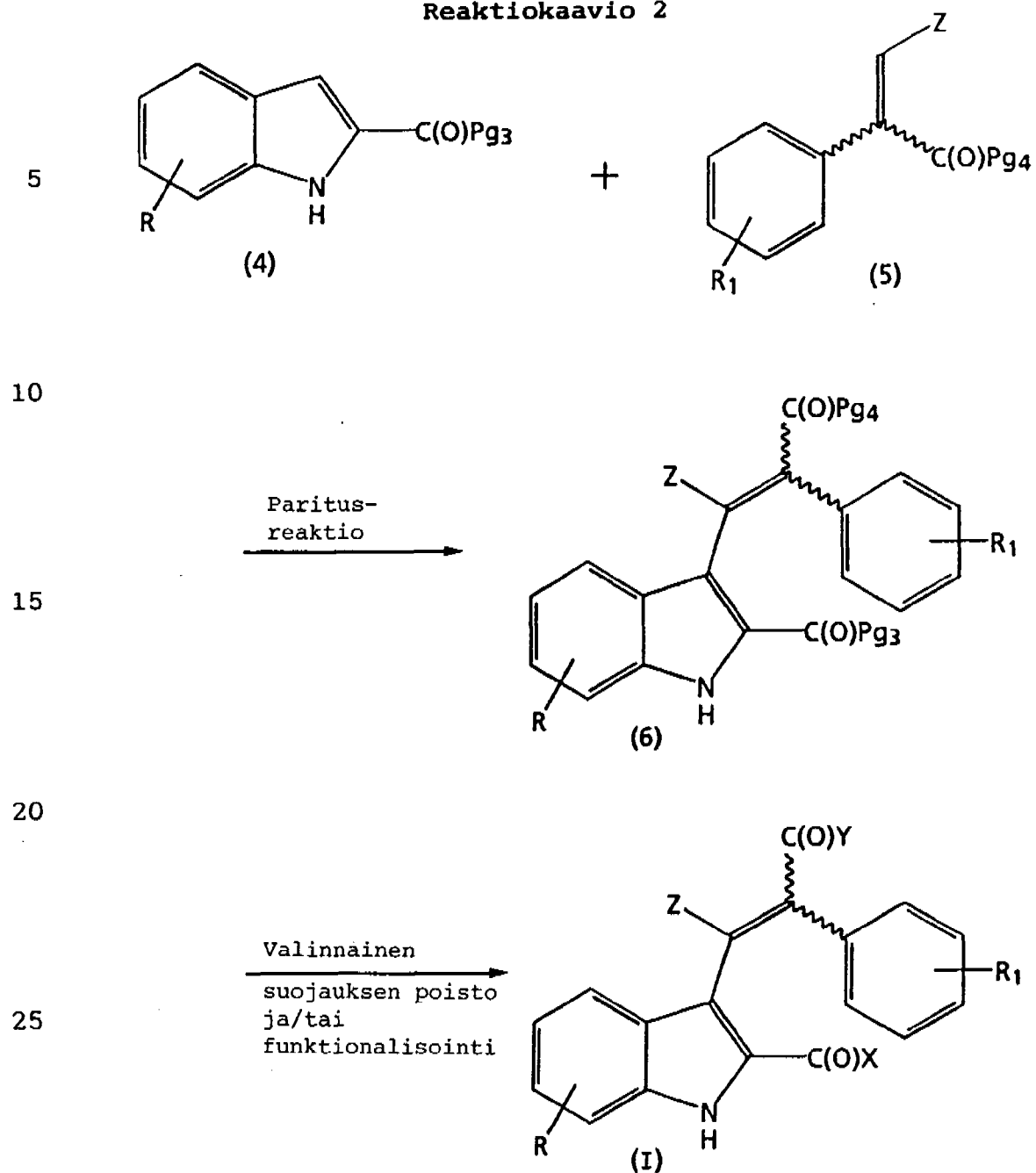
30 Tarkoituksenmukaisella tri-substituoidulla tinahydridireagenssillä on kolme substituenttia A, jotka voivat olla joko alkyyli tai aryyli, kuten fenyyli, metyyli, etyyli, n-butyli jne., joista metyyli ja n-butyli ovat edullisia

35 ja n-butyli on edullisin.

Esimerkiksi rakenteen (9) tarkoituksenmukainen vi-
nyylisulfonyli saatetaan kosketukseen 2 - 5 mooliekvivalen-
tin kanssa tarkoituksenmukaista tri-substituoitua tinahyd-
ridireagenssia. Reaktio toteutetaan sopivassa liuottimes-
5 sa, kuten tolueenissa, bentseenissä, heksaanissa tai syk-
loheksaanissa. Reaktio toteutetaan sopivan katalyytin,
kuten 2,2'-atsobisisobutyronitriilin (AIBN), bentsoyylipe-
roksidin ja vastaavan länsä ollessa. Reaktio toteutetaan
lämpötilassa väliltä ympäristön lämpötila - liuottimen
10 palautusjäähdytyslämpötila. Rakenteen (2) yhdiste voidaan
eristää ja puhdistaa menetelmien avulla, jotka ovat hyvin
tunnettuja alalla, kuten uuttamalla, haihduttamalla, kro-
matografisesti ja toistokiteyttämällä.

Toinen menetelmä kaavan (I) yhdisteiden valmistami-
15 seksi on kuvattu seuraavassa reaktiokaaviossa 2.

Reaktiokaavio 2



Kuten reaktiokaaviossa 2 on esitetty, kaavan (I) yhdisteet voidaan valmistaa altistamalla tarkoitukseenmukaisesti substituoitu indoli (4) paritusreaktiolle tarkoitukseenmukaisesti substituoitujen propenoilinihappojohdannaisen (5) kanssa antamaan yhdiste (6). Rakenteessa (4) R on kuten kaavan (I) yhdisteille on määritetty. Rakenteessa

(5) R_1 ja Z ovat kuten kaavan (I) yhdisteille on määritetty tai aiheuttaa suojauksenpoiston jälkeen ryhmän R_1 , kuten halutaan kaavan (I) lopputuotteessa. Pg_3 ja Pg_4 valitaan riippumattomasti sellaisista ryhmistä kuin fysiologisesti hyväksyttävät esterit, fysiologisesti hyväksyttävät amidit, hydrolysoitavissa olevat esterit tai aktiiviset jättävät esteriryhmät, jotka ovat tunnettuja alalla. Lähtöaineet (4) ja (5) ja menetelmät, joita käytetään reaktiokaaviossa 2 ovat helposti saatavilla alaan perehtyneelle; I. Amer ja H. Alper, J. Organometallic Chem., **383**, 573 - 77 (1990); C. Najera et al., Tet. Let., **30**, 6085 - 88 (1989); Y. Murakami et al., Heterocycles, **22**, 1493 - 96 (1984); J.C. Cochran et al., Organometallics, **8**, 804 - 812 (1989). Reaktiokaavion 2 paritusreaktio on edullinen kun kaavan (I) yhdisteet, joissa Y on fysiologisesti hyväksyttävä amidi, valmistetaan suoraan paritusreaktiossa. Tavallisesti paritusreaktio, jota kuvataan reaktiokaaviossa 2, toteutetaan sopivassa liuottimessa, kuten etikkahapossa, trifluorietikkahapossa, asetonitriilissä, metanolissa, dimetyyliformamidissa, joista trifluorietikkahappo on edullinen. Reaktio toteutetaan käyttäen n. 1/1 lähtöaineiden (4) ja (5) suhdetta. Paritusreaktio toteutetaan käyttäen ekvimolaarisia määriä tai niukkaa mooliylimäärää sopivaa palladiumreagenssia, kuten bis(asetonitriili)palladium(II)kloridia, palladium(II)kloridia, palladium(II)asetaatia, palladium(II)bromidia, palladium(II)trifluoriasetaattia, bis(bentsonitriili)palladium(II)kloridia, palladium(II)asetoasetaatia, joista bis(asetonitriili)palladium(II)kloridi, palladium(II)trifluoriasetaatti, palladium(II)kloridi, palladium(II)asetaatii ovat edullisia ja palladium(II)kloridi ja palladium(II)trifluoriasetaatti ovat edullisimpia. Paritusreaktiot toteutetaan lämpötila-alueella 0 °C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila. Paritusreaktiot toteutetaan trifluorietikkahapossa edullisesti lämpötilassa 50 °C. Reaktiokaaviossa 2 kuvatut pari-

tusreaktiot tarvitsevat 1 - 72 tuntia ja ne tulisi pysäyttää hetkenä, jossa on saavutettu halutun tuotteen (6) maksimimäärä ja ei-toivottujen tuotteiden minimimäärät. Pari-

5 tusreaktion tuote (6) voidaan eristää ja puhdistaa käyttäen alalla hyvin tunnettuja menetelmiä. Näitä menetelmiä ovat uuttaminen vesipitoisella liuoksella käyttäen sopivia orgaanisia liuottimia, kuten etyyliasetaattia, dietyyli-

10 eetteriä, dikloorimetaania jne., haihduttaminen, kromatografia käyttäen sopivaa eluenttia, kuten etyyliasetaatin ja heksaanin seoksia, dikloorimetaania jne. ja toistokiteyttämisen.

Yhdisteen (6) suojaus voidaan valinnaisesti poistaa ja/tai yhdiste voidaan muuttaa reagoivaksi ryhmäksi käyttäen alalla hyvin tunnettuja menetelmiä, kaavan (I) yhdis-

15 teiden aikaansaamiseksi, kuten on esitetty reaktiokaaviossa 1 rakenteen (3) yhdisteille.

Kaavan (I) yhdisteet ovat kiihottavan aminohapon antagonistejä. Ne antagonisoivat vaikutuksia, joita on kiihottavilla aminohapoilla NMDA-reseptorikompleksia koh-

20 taan. Ne sitoutuvat ensisijaisesti NMDA-reseptorikompleksissa stryknini-epäherkkään glysiinisitoutumiskohtaan, joka liittyy monien sairauksien hoitoon. Katso Palfreyman, M. G. ja B. M. Baron, Excitatory Amino Acid Antagonists, B. S. Meldrum julk., Blackwell Scientific, 101 -

25 129 (1991); ja Kemp, J.A. ja P.D. Leeson, Trends in Pharmacological Sciences, 14, 20 - 25 (1993).

Yhdisteillä on kouristuksia vastustavia ominaisuuksia ja ne ovat hyödyllisiä epileptisten kouristuskohtausten, epileptisten poissaolo-kohtausten, psykomotooristen taudinkohtausten, autonomisten kohtausten jne. hoidossa.

30 Eräs menetelmä niiden epilepsiaa vastustavien ominaisuuksien osoittamiseksi on niiden kyky pysäyttää kohtaukset, jotka on aiheutettu antamalla kinoliinihappoa. Tämä koe voidaan toteuttaa seuraavalla tavalla.

Yhdelle ryhmälle, jossa oli 10 hiirtä, annettiin 0,01 - 100 µg koeyhdistettä aivokammion sisäisesti 5 µl:n tilavuudessa suolaliuosta. Toiselle kontrolliryhmälle, jossa on sama lukumäärä hiiriä, annettiin yhtäläinen tilavuus suolaliuosta kontrollina. Noin viiden minuutin kuluttua molemmille ryhmille annettiin 7,7 µg kinoliinihappoa aivokammion sisäisesti tilavuudessa 5 µl suolaliuosta. Eläimiä tarkkailtiin 15 minuuttia tämän jälkeen lihaskouristuskohtauksien havaitsemiseksi. Kontrolliryhmällä oli tilastotieteellisesti korkeampi lihaskouristuskohtauksien lukumäärä kuin koeryhmällä.

Toisessa menetelmässä osoitettiin näiden yhdisteiden antiepileptiset ominaisuudet niiden kyvyllä inhiboida audiogeenisiä kouristuksia DBA/2J-hiirissä. Tämä koe voidaan toteuttaa seuraavalla tavalla. Tavallisesti yhdelle ryhmälle, jossa on 6 - 8 urospuolista DBA/2J audiogeenistä -hiirtä, annetaan. 0,01 µg - n. 10 µg koeyhdistettä. Koeyhdiste annetaan aivojen sivuaivokammioon tai vatsaontelonsisäisesti. Toiselle ryhmälle hiiriä annetaan samanlainen tilavuus suolaliuoskontrollia samaa reittiä pitkin. Viisi minuuttia myöhemmin hiiret pannaan yksittin lasias-tioihin ja altistetaan 110 desibelin äänelle 30 sekunniksi. Kutakin hiirtä tarkkaillaan äänikokeen aikana kohtausaktiivisuuden havaitsemiseksi. Kontrolliryhmällä on tilastotieteellisesti korkeampi kohtauksien lukumäärä verrattuna ryhmään, joka saa koeyhdistettä.

Kaavan (I) yhdisteet ovat hyödyllisiä estämään tai minimoimaan vaurioita, joista hermokudokset, jotka kuuluvat keskushermostojärjestelmään, kärsivät altistettaessa joko iskeemisille, traumaattisille tai hypoglyseemisille olosuhteille, mukaan lukien kohtaukset tai aivotoiminnan häiriöt, sydän-verisuonileikkaukset, aivotärähdykset, insuliinin liikaeritys, sydänpysähdys, hukkumiset, tukehtumiset ja vastasyntyneen hapen puute. Yhdisteitä tulisi antaa potilaalle 24 tunnin kuluessa hapen niukkuudesta,

verettömyydestä, traumaattisesta tai hypoglyseemisestä tilasta potilaan kokeman keskushermostojärjestelmävaurion minimoimiseksi.

Yhdisteet ovat myös hyödyllisiä neurodegeneratiivisten sairauksien, kuten Huntingtonin taudin, Alzheimerin taudin, seniilin dementian, glutaarisen hapanverisyystyypin I, moni-infarktidentian, liikeratakovettumataudin ja hermosoluvaurion, joka liittyy kontrolloimattomaan kouraukseen, hoidossa. Näiden yhdisteiden antaminen potilaalle, joka kärsii tällaisesta tilasta, joko estää potilaan lisä-neurodegeneroitumisen tai vähentää neurodegeneroitumisen etenemisnopeutta.

Kuten alaan perehtyneelle on ilmeistä, yhdisteet eivät palauta keskushermostojärjestelmän vauriota, joka on jo tapahtunut johtuen sairaudesta, fyysisestä onnettomuudesta tai hapen tai sokerin puutteesta. Tässä hakemuksessa käytettynä termi "hoitaminen" viittaa yhdisteiden kykyyn estää lisävaurio tai hidastaa lisävaurioiden muodostumista.

Yhdisteillä on ahdistusta lievittäviä vaikutuksia ja ne ovat täten hyödyllisiä ahdistuksen lievittämisessä. Nämä ahdistusta lievittävät ominaisuudet voidaan osoittaa niiden kyvyllä estää rotanpoikasten valitusta. Tämä koe perustuu ilmiöön, jossa kun rotan poikanen poistetaan pesueestaan se äänтелеe ultraäänillä. On havaittu, että ahdistusta lievittävät aineet estävät näitä ääntelyitä. Koe-menetelmiä ovat kuvanneet Gardner, C. R., Distress Vocalization in Rat Pups: A Simple Screening Method For Anxiolytic Drugs, J. Pharmacol. Methods, 14, 181 - 87 (1986) ja Insel et al., Rat Pup Isolation Calls: Possible Mediation by the Benzodiazepine Receptor Complex, Pharmacol. Biochem. Behav., 24, 1263 - 67 (1986).

Näillä yhdisteillä on myös kipua lievittävää vaikutusta ja ne ovat hyödyllisiä kivun kontrolloimisessa. Yhdisteet ovat myös tehokkaita migreenin hoidossa.

Jotta aikaansaataisiin näitä terapeuttisia ominaisuuksia, yhdisteitä on annettava määrinä, jotka ovat riittäviä inhiboimaan vaikutuksia, joita kiihottavilla aminohapoilla on NMDA-reseptorikompleksin suhteen. Annosalue, jossa näillä yhdisteillä on tämä antagonistinen vaikutus, voi vaihdella riippuen kyseisestä hoidettavasta sairaudesta, potilaan sairauden vakavuudesta, potilaasta, kyseisestä annettavasta yhdisteestä, antoreitistä ja muiden piilevien sairaustilojen länsäolosta potilaassa jne. Tavallisesti yhdisteillä on terapeuttinen vaikutus annosalueella n. 0,1 mg/kg/päivä - n. 50 mg/kg/päivä missä tahansa edellä luetellussa sairaustilassa. Toistuva päivittäinen antaminen voi olla toivottavaa ja vaihtelee edellä kuvatuista olosuhteista.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa monia eri reittejä pitkin. Ne ovat tehokkaita mikäli niitä annetaan oraalisesti. Yhdisteitä voidaan myös antaa ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti (ts. ihonalaisesti, laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti, vatsaontelonsisäisesti tai luekinkalvonsisäisesti).

Farmaseuttiset koostumukset voidaan valmistaa käyttäen alalla tunnettuja menetelmiä. Tavallinen terapeuttinen määrä yhdistettä sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa.

Oraalista antamista varten yhdisteet voidaan formuloida kiinteiksi tai nestemäisiksi valmisteiksi, kuten kapseleiksi, pillereiksi, tableteiksi, jauheiksi, suspensioiksi tai emulsioiksi. Kiinteät yksikköannosmuodot voivat olla tavallisia gelatiinikapseleita, jotka sisältävät esimerkiksi pinta-aktiivisia aineita, liukuaineita ja inerttejä täyteaineita, kuten laktoosia, sakkaroosia ja maissitärkkelystä tai ne voivat olla viivytetyn vapautumisen valmisteita.

Toisessa suoritusmuodossa kaavan (I) yhdisteet voidaan tabletoida tavallisten tablettipohjien kanssa, kuten

laktoosin, sakkaroosin ja maissitärkkelyksen kanssa yhdessä sideaineiden, kuten arabikumin, maissitärkkelyksen tai gelatiinin kanssa, desintegroitaineiden, kuten perunatärkkelyksen tai algiinihapon ja liukuaineen, kuten steariinihapon tai magnesiumstearaatin kanssa. Nestemäiset valmisteet valmistetaan liuottamalla vaikuttava aineosa vesipitoiseen tai ei-vesipitoiseen farmaseuttisesti hyväksyttävään liuottimeen, joka voi myös sisältää suspendointiaineita, makeutusaineita, makuaineita ja säilöntäaineita, jotka ovat alalla tunnettuja.

Ruoansulatuskanavan ulkopuolista antomuotoa varten yhdisteet voidaan liuottaa fysiologisesti hyväksyttävään farmaseuttiseen kantoaineeseen ja antaa joko liuoksena tai suspensiona. Kuvaavia sopivia farmaseuttisia kantoaineita ovat vesi, suolaliuos, dekstroosiliuokset, fruktoosiliuokset, etanoli tai eläinöljyt, kasviöljyt tai synteettistä alkuperää olevat öljyt. Farmaseuttiset kantoaineet voivat myös sisältää säilöntäaineita, puskureita jne., jotka ovat tunnettuja alalla. Kun yhdisteitä annetaan lukinkalvon sisäisesti, ne voidaan myös liuottaa aivo-selkäydinnesteseen, kuten alalla tiedetään.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan antaa myös paikallisesti. Tämä voidaan toteuttaa valmistamalla yksinkertaisesti yhdisteen liuos annettavaksi, edullisesti käyttäen liuotinta, jonka tiedetään edistävän ihon läpi tapahtuvaa absorptiota, kuten etanolia tai dimetyylisulfoksidia (DMSO) yhdessä muiden täyteaineiden kanssa tai ilman niitä. Edullinen paikallinen antaminen toteutetaan käyttäen laastaria, joka on tyypiltään joko säiliömäinen tai huokosmembraanityyppinen tai kiinteä matriksi.

Joitakin sopivia välineitä ihon läpi tapahtuvaa antomuotoa varten on kuvattu US-patenteissa 3 742 951, 3 797 494, 3 996 934 ja 4 031 894. Nämä välineet sisältävät yleensä tukiosan, joka muodostaa tarttuvan pintakerroksen, joka on läpäisevä vaikuttavalle aineelle, toisen

pintakerroksen ja vähintään yhden säiliön, joka sisältää vaikuttavaa ainetta molempien pintakerrosten välissä. Vaihtoehtoisesti vaikuttava aine voi olla monissa mikrokapseleissa jakautuneena läpi läpäisevän tartuntakerroksen. Kummassakin tapauksessa vaikuttavaa ainetta vapautuu jatkuvasti säiliöstä tai mikrokapseleista kalvon läpi vaikuttavaa ainetta läpäisevälle tarttuvalle pinnalle, joka on kosketuksessa potilaan ihon tai limakalvon kanssa. Mikäli vaikuttava aine absorboituu ihon läpi, vaikuttavan aineen kontrolloitu ja ennalta määrätty virtaus pääsee kosketukseen potilaan kanssa. Mikrokapseloiden tapauksessa kapselointiaine voi toimia myös kalvona.

Toisessa välineessä tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden ihon läpi tapahtuvaa antomuotoa varten farmaseuttisesti vaikuttava yhdiste on matriksissa, josta se vapautuu halutulla asteittaisella vakionopeudella tai kontrolloidulla nopeudella. Matriksi on läpäisevä yhdisteen vapautumiselle joko diffuusion tai mikrohuokoisen virtauksen kautta. Vapautumisen nopeus on kontrolloitu. Tällaista järjestelmää, joka ei vaadi kalvoa, on kuvattu US-patentissa nro 3 921 636. Vähintään kaksi erilaista vapautumistyyppiä ovat mahdollisia näissä järjestelmissä. Vapautumista diffuusion kautta esiintyy kun matriksi on ei-huokoinen. Farmaseuttisesti vaikuttava yhdiste liukenee ja diffusoituu matriksin läpi. Mikrohuokoinen virtaus tapahtuu kun farmaseuttisesti vaikuttava yhdiste siirtyy nestefaasin läpi matriksin huokosissa.

Kun keksintöä on kuvattu sen spesifisten suoritusmuotojen yhteydessä, on ymmärrettävä että lisämodifioinnit ovat mahdollisia ja tämän hakemuksen tarkoituksena on katkaa tällaiset muunnelmät, käytöt tai sovellutukset, seura- ten yleisesti keksinnön periaatteita ja käsittäen tällai- set poikkeamat tästä hakemuksesta tunnettuina tai tavalli- sina käytäntöinä alalla.

Tässä hakemuksessa käytettynä:

k) "potilas" viittaa lämmينverisiin eläimiin, kuten esimerkiksi marsuihin, hiiriin, rottiin, kissoihin, jäniksiin, koiriin, apinoihin, simpasseihin ja ihmisiin;

5 l) termi "hoito" viittaa yhdisteiden kykyyn joko helpottaa, lievittää tai hidastaa potilaan sairauden etenemistä;

10 m) termi "neurodegeneraatio" viittaa hermosolujen määrän progressiiviseen kuolemiseen ja häviöön, jota esiintyy tavalla, joka liittyy tiettyihin sairaustiloihin ja johtaa aivovaurioon.

Kaavan (I) yhdisteitä voidaan myös sekoittaa mihin tahansa inerttiin kantoaineeseen ja käyttää laboratorioko-
keissa tarkoituksena määrittää yhdisteen pitoisuus poti-
laan veriseerumissa, virtsassa jne. kuten alalla tiede-
15 tään.

Neurodegeneraatiotauteihin liittyy tavallisesti NMDA-reseptoreiden häviötä. Täten kaavan (I) yhdisteitä voidaan käyttää diagnostisissa menetelmissä auttamaan lää-
käreitä neurodegeneratiivisten sairauksien diagnostiikas-
20 sa. Yhdisteet voidaan merkitä kuvauma-aineilla, jotka ovat tunnettuja alalla, kuten isotooppi-ioneilla, ja niitä an-
netaan potilaalle sen määrittämiseksi onko potilaalla vä-
henevä lukumäärä NMDA-reseptoreita, ja nopeuden määrittä-
miseksi, jossa tätä häviötä tapahtuu.

25 Seuraavat valmistusmenetelmät edustavat tyypillisiä menetelmiä, kuten reaktiokaaviossa 1a on kuvattu, lähtöai-
neiden valmistamiseksi, joita käytetään esimerkeissä. Seu-
raavat esimerkit edustavat tavallisia valmistusmenetelmiä,
kuten reaktiokaavioissa 1 ja 2 on kuvattu. Nämä valmistus-
30 menetelmät ja esimerkit ovat pelkästään kuvaavia eikä nii-
den tarkoituksena ole rajoittaa keksintöä millään tavalla.
Käytettyinä seuraavissa valmistusmenetelmissä ja esimer-
keissä seuraavilla termeillä on seuraavat merkitykset: g
viittaa grammoihiin, mg viittaa milligrammoihiin, mmol
35 viittaa millimoolihiin, ml viittaa millilitroihiin, °C

viittaa celsiusasteisiin, M viittaa molaariseen, sp. viittaa sulamispisteeseen, haj. viittaa hajoamiseen, THF viittaa tetrahydrofuraaniin, R_f viittaa retentiotekijään.

Valmistusmenetelmä 1

- 5 4,6-dikloori-3-jodi-indoli-2-karboksyylihappo-
etyyliesteri

4,6-dikloori-indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (5,2 g, 20,0 mmol) ja natriumhydroksidia (0,80 g, 20 mmol) yhdistettiin etanolissa (250 ml). Jodia (5,1 g, 20,0 mmol) 10 lisättiin etanoliliuokseen (100 ml). Yhden tunnin kuluttua reaktioseos väkevöitiin tyhjössä antamaan jäännös. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja uutettiin 1 M vetykloridi-
dihappoliuoksella ja sitten kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin tyhjössä. Kromatografoitiin silika-
geelillä eluoiden 25-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla. Tuote, joka sisälsi jakeet, yhdistettiin ja haihdutettiin tyhjössä. Toistokiteyttäminen etyyliasetaatti/heksaanista antoi otsikkoyhdisteen kiinteänä aineena; sp. 218 -
20 220 °C. Alkuaineanalyysi laskettuna $C_{11}H_8Cl_2INO_2$:lle: C 34,41, H 2,10, N 3,65. Havaittu: C 34,67, H 2,09, N 3,68.

Valmistusmenetelmä 2

Etyyli-4-(N,N'-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,4-disilyyli-
etyleeniamino)bentsoyyliformiaatti
25 Magnesiumlastuja (12 mmol) ja 1,2-dibromietaania (2 mmol) yhdistettiin vedettömässä dietyylieetterissä (500 ml). Seosta palautusjäähdytettiin varovasti ja lisättiin hitaasti liuos, jossa oli 4-bromi-N,N'-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,4-disilyylietyyleeni)aniliinia (T. L. Guggenheim, Tet. Lets 25, 1253 - 1254 (1984)) (10 mmol) dietylieetterissä (100 ml). Seosta kuumennettiin, kunnes magnesiumlastut olivat reagoineet. Liuos jäähdytettiin 0 °C:seen. Etyyli- α -okso-1H-imidatsoli-1-asetattia (J.S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)) (10 mmol) lisättiin.
35 Täydellisen lisäyksen jälkeen liuos lämmitettiin ympäris-

tön lämpötilaan. 18 tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin kylmään ammoniumkloridiliuokseen. Uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin. Kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Kromatografia silikageelillä antoi otsikkoyhdisteen.

Valmistusmenetelmä 3

a) 2-fenyyl-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoiinihappometyyliesteri

Dietyylifenyyli-sulfonyylimetyylifosfonaattia (T. A. Blumenkopf Synth. Commun., 16, 139 - 147 (1986)) (117,0 g, 400 mmol) ja tetrahydrofuraania (500 ml) yhdistettiin. Jäähdytettiin jäähauteessa. Litiumbis(trimetyylisilyyli)-amidin (480 ml, 1 M tetrahydrofuraanissa, 480 mmol) lisättiin. Sekoitettiin 30 minuuttia litiumbis(trimetyylisilyyli)-amidin lisäämisen jälkeen ja sitten lisättiin metyylibentsoyyliformiaattia (72,0 g, 439 mmol). Lämmitettiin ympäristön lämpötilaan ja sekoitettiin kaksi tuntia. Jaettiin veden ja etyyliasetaatin kesken. Vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt kerrokset yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä antamaan öljy. Trituroitiin sykloheksaanissa antamaan kiinteä aine. Kiinteä aine kromatografoitiin silikageelillä eluoiden peräkkäisesti 10-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla, 15-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla ja 33-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla. Tuote, joka sisälsi jakeet, haihdutettiin antamaan kiinteä aine. Toistokiteyttäminen etyyliasetaatti/heksaanista antoi 2-fenyyl-3-sulfonyylifenyyli-propenoiinihappometyyliesterin kiinteänä aineena. Alkuaineanalyysissä laskettu $C_{16}H_{14}O_4S$:lle: C 63,56, H 4,67. Havaittu: C 63,25, H 4,70.

2-fenyyl-3-sulfonyylifenyyli-propenoiinihappometyyliesteriä (41,0 g, 136 mmol) ja tri-n-butyylitinahydriidiä (79,0 g, 271 mmol) yhdistettiin sykloheksaanissa (900 ml). 2,2'-atsabisisobutyronitriiliä (AIBN) (0,7 g, 4,3 mmol) lisättiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttämällä kolme

tuntia. Jäähdytettiin ympäristön lämpötilaan ja haihdutettiin tyhjiössä. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 20-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla. Tuote, joka sisälsi jakeet, haihdutettiin ja kromatografoitiin silikageelillä eluoiden peräkkäisesti 5-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla ja 10-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla antamaan otsikkoyhdiste kirkkaana öljynä.

b) 2-fenyyli-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoiinihappoetyyliesteri voidaan valmistaa valmistusmenetelmän 3 menetelmällä käyttäen etyylibentsoyyliformiaattia (J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)).

c) 2-fenyyli-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoiinihappoetyyliesteri voidaan valmistaa valmistusmenetelmän 3 menetelmällä käyttäen etyylibentsoyyliformiaattia (J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)).

d) 2-(4-metyylifenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)-propenoiinihappo-t-butyyliesteri voidaan valmistaa käyttäen valmistusmenetelmän 3 menetelmää käyttäen t-butyyli-4-metyylibentsoyyliformiaattia (J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)).

e) 2-(4-kloorifenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)-propeoniinihappo-t-butyyliesteri voidaan valmistaa valmistusmenetelmän 3 menetelmällä käyttäen t-butyyli-4-klooribentsoyyliformiaattia (J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)).

f) 2-(4-metoksifenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)-propenoiinihappo-t-butyyliesteri voidaan valmistaa valmistusmenetelmän 3 menetelmällä käyttäen t-butyyli-4-metoksibentsoyyliformiaattia (J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)).

g) 2-(N,N'-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,4-disilyylietyleeniaminofenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoiinihappo-t-butyyliesteri voidaan valmistaa valmistusmenetelmän 3 menetelmällä käyttäen t-butyyli-4-(N,N'-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,4-disilyylietyleeniamino)bentsoyylifor-

miaattia, joka on valmistettu kuten valmistusmenetelmässä 2 käyttäen t-butyylibentsoyyliformiaattia (J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)).

5 h) 2-(4-metyylifenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)-propenoiinihappoetyyliesteri voidaan valmistaa valmistusmenetelmän 3 menetelmällä käyttäen etyyli-4-metyylibentsoyyliformiaattia (J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)).

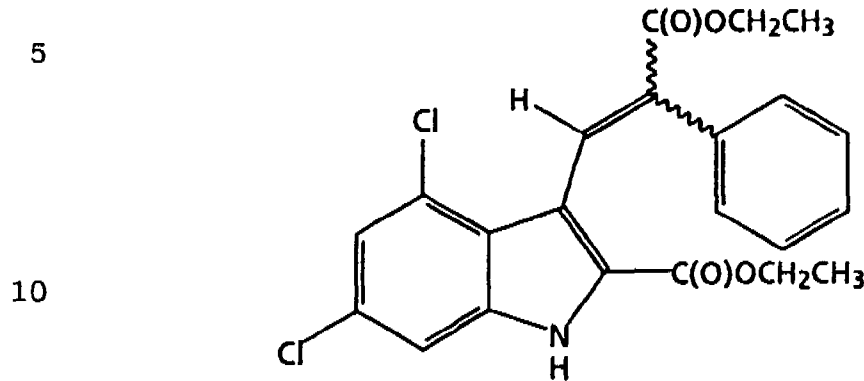
10 i) 2-(4-kloorifenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)-propenoiinihappoetyyliesteri voidaan valmistaa valmistusmenetelmän 3 menetelmällä käyttäen etyyli-4-klooribentsoyyliformiaattia (J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)).

15 j) 2-(4-metoksifenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)-propenoiinihappoetyyliesteri voidaan valmistaa valmistusmenetelmän 3 menetelmällä käyttäen etyyli-4-metoksibentsoyyliformiaattia (J. S. Nimitz ja H. S. Mosher JOC 46, 211 - 213 (1981)).

20 k) 2-(4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,4-disilyylietyleeniaminofenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoiinihappoetyyliesteri voidaan valmistaa valmistusmenetelmän 3 menetelmällä käyttäen etyyli-4-(N,N'-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,4-disilyylietyleeniamino)bentsoyyliformiaattia kuten valmistusmenetelmässä 2 on valmistettu.

Esimerkki 1

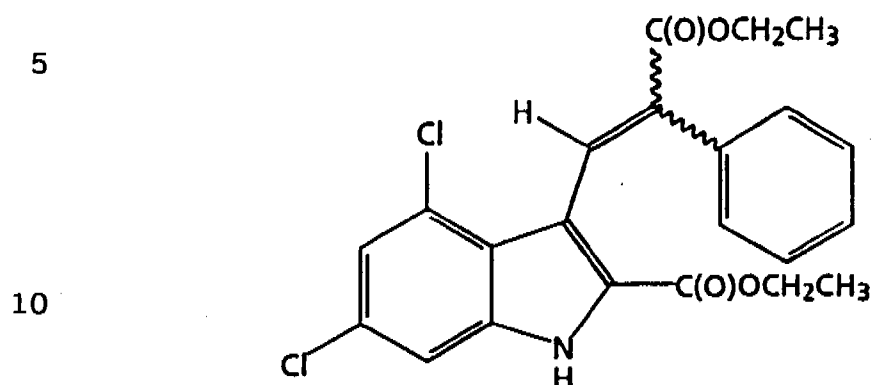
(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoinihappoetyyliesteri



4,6-dikloori-3-jodi-indoli-2-karboksyyliahappoetyyli-
liesteriä (1,5 g, 3,9 mmol) ja 2-fenyyli-3-(tri-n-butyyl-
listannyyli)propenoinihappoetyyliesteriä (1,1 g, 2,4
mmol) 1-metyyli-2-pyrrolidinonissa (5 ml) yhdistettiin
ja lisättiin bis-asetonitriilipalladium(II)dikloridia
(2,07 mg, 0,08 mmol). Astia peitettiin typpikaasulukolla
ja kuumennettiin 60 °C:seen. kahdeksan tunnin sekoittami-
sen jälkeen lisättiin lisää bis-(asetonitriili)palladium-
(II)dikloridia (2,07 mg, 0,08 mmol) ja sekoittamista jat-
kettiin 16 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutet-
tiin dietyylieetterillä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla
ja haihdutettiin tyhjöissä. Kromatografoitiin silikageelil-
lä eluoiden 15-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla anta-
maan 0,60 g otsikkoyhdistettä; sp. 179 - 182 °C. Alkuaine-
analyysissä laskettu C₂₂H₁₉Cl₂NO₄:lle: C 61,12, H 4,43, N
3,24. Havaittu: C 60,84, H 4,33, N 3,17.

Esimerkki 2

(E)- ja (Z)-2-fenyyl-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri



4,6-dikloori-indoli-2-karboksylihappoetyyliesteriä (1,50 g, 4,0 mmol) ja palladium(II)diasetaattia (0,90 g, 4,0 mmol) yhdistettiin trifluorietikkahapossa (5 ml) ja kuumennettiin 50 °C:ssa 0,5 tuntia kiinteiden aineiden liuottamiseksi. 2-fenyylipropenoiinihappoetyyliesteriä (1,5 g, 8,5 mmol) lisättiin ja seosta sekoitettiin 16 tuntia 50 °C:ssa. Kiinteä aine poistettiin haihduttamalla tyhjössä ja jäännös laimennettiin etyyliasetaatilla ja uutettiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 15-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla antamaan 0,40 g otsikkoyhdistettä; sp. 164 - 168 °C. Alkuaineanalyysissä laskettu C₂₂H₁₉Cl₂NO₄:lle: C 61,12, H 4,43, N 3,24. Havaittu: C 60,82, H 4,43, N 3,16.

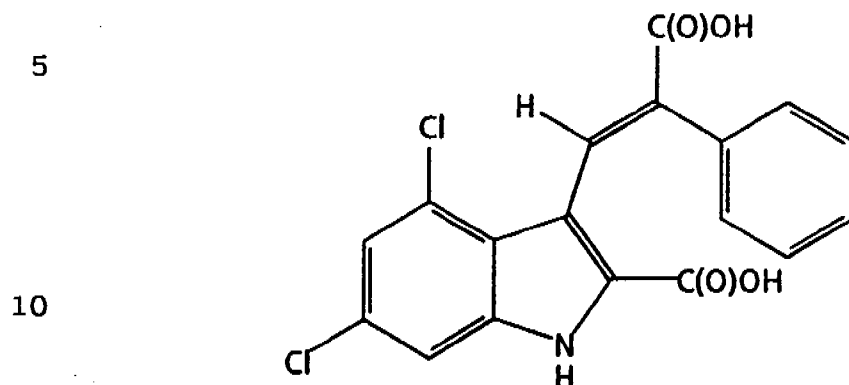
15

20

25

Esimerkki 3

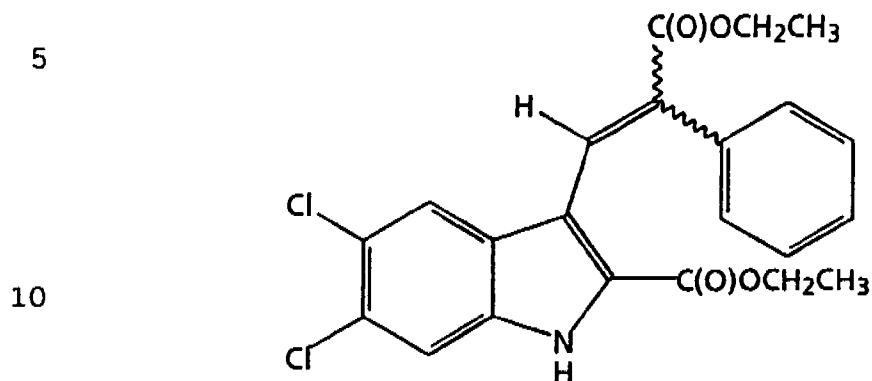
(E)-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksylihappo)propenoiinihappo



(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indo-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteriä (65 mg, 0,16 mmol) ja litiumhydroksidiä (20,2 mg, 0,48 mmol) yhdistettiin THF/vedessä (3 ml, 1/1) ja kuumennettiin 50 °C:ssa 24 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä (5 ml) ja tehtiin happamaksi 1 M vetykloridihapolla. Uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros kuivat-
 20 tiin magnesiumsulfaatilla. Haihdutettiin tyhjössä ja jään-
 nös toistokiteytettiin etyyliasetaatti/heksaanista antamaan 57 mg otsikkoyhdistettä; sp. 268 - 270 °C (haj.). Alkuaineanalyysissä laskettu $C_{18}H_{11}Cl_2NO_4$:lle (0,5 etyyli-
 25 asetaatti): C 57,16, H 3,60, N 3,33. Havaittu: C 56,95, H 3,67, N 3,29.

Esimerkki 4

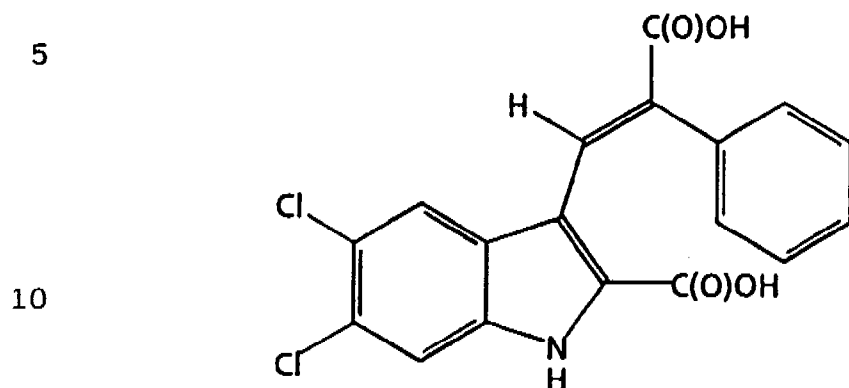
(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-5,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoinihappoetyyliesteri



5,6-dikloori-3-jodi-indoli-2-karboksyyliahappoetyyli-
liesteriä (1,5 g, 3,9 mmol) ja 2-fenyyli-3-(tri-n-butyy-
listannyyli)propenoinihappoetyyliesteriä (1,1 g, 2,4
15 mmol) yhdistettiin 1-metyyli-2-pyrrolidinonissa (5 ml) ja
bis-(asetonitriili)palladium(II)dikloridia (2,07 mg, 0,08
mmol) lisättiin. Astia peitettiin typpikaasulukolla ja
kuumennettiin 60 °C:seen. Viiden tunnin sekoittamisen jäl-
20 keen reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin dietyyli-
eetterillä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutet-
tiin tyhjössä. Kromatografia silikageelillä eluoiden
15-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla antoi 0,85 g ot-
sikkoyhdistettä.

Esimerkki 5

(E)-2-fenyyli-3-(5,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo



(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-5,6-dikloori-indo-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteriä (850 mg, 1,7 mmol) ja litiumhydroksidihydraattia (508 mg, 12,1 mmol) yhdistettiin THF/vedessä (20 ml, 1/1) ja kuumennettiin 50 °C:ssa 24 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä (50 ml) ja tehtiin happamaksi 1 M vetykloridihapolla. Uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros kuivatettiin magnesiumsulfaatilla. Haihdutettiin tyhjössä ja jäännös toistokiteytettiin etyyliasetaatti/heksaanista antamaan 330 mg otsikkoyhdistettä; sp. 272 - 276 °C (haj.). Alkuaineanalyysissä laskettu $C_{18}H_{11}Cl_2NO_4$:lle (0,25 etyyliasetaatti) (0,5): C 56,04, H 3,46, N, 3,45. Havaittu: C 56,07, H 3,37, N 3,60.

15

20

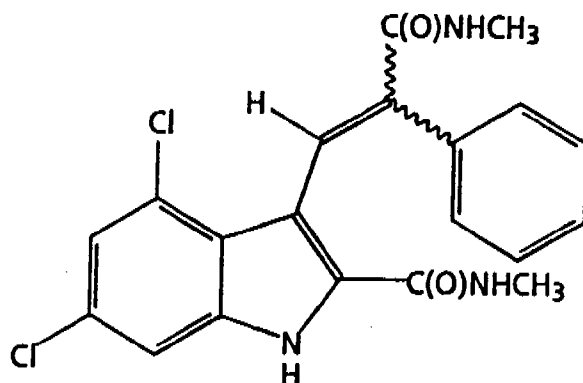
25

Esimerkki 6

(E)- ja (Z)-N-metyyli-2-fenyyli-3-(2-karbometyyli-amino-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo-amidi

5

10



15

20

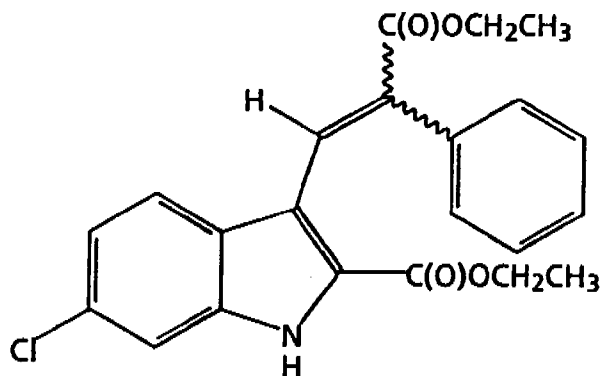
(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indo-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteriä yhdistettiin THF/vedessä (3 ml, 1/1) kuplitettiin ylimäärällä metyyliamiinikaasua, suljettiin ja sekoitettiin 24 tuntia. Reaktioseos laimennettiin vedellä (5 ml) ja tehtiin happamaksi 1 N vetykloridihapolla. Uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihdutettiin tyhjössä ja jäännös toistokiteytettiin antamaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 7

25

(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-6-kloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri

30



35

6-kloori-3-jodi-indoli-2-karboksyyliahappoetyyliesteriä (0,34 g, 0,98 mmol) ja 2-fenyyli-3-(tri-n-butyli-

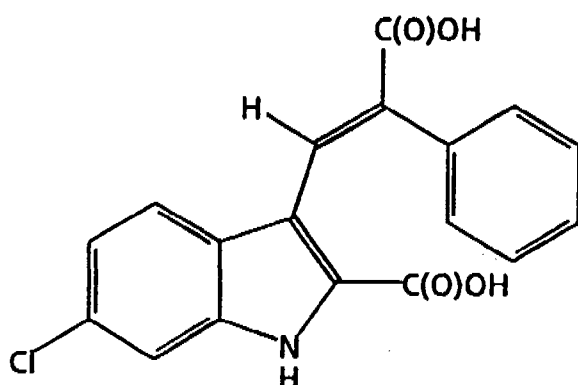
stannyyli)propenoiinihappoetyyliesteriä (0,44 g, 0,98 mmol) yhdistettiin 1-metyyli-2-pyrrolidinonissa (2 ml) ja bis-asetonitriilipalladium(II)dikloridia (2,07 mg, 0,08 mmol) lisättiin. Astia peitettiin typpikaasulukolla ja kuumennettiin 80 °C:seen. Viiden tunnin sekoittamisen jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjöissä. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 1/6 etyyliasetaatilla/heksaanilla antamaan 0,13 g otsikkoyhdistettä. $R_f = 0,20$, silikageeli, 1/6 etyyliasetaatilla/heksaanilla.

Esimerkki 8

(E)-2-fenylyli-3-(6-kloori-indol-3-yyli-2-karboksylihappo)propenoiinihappo

15

20

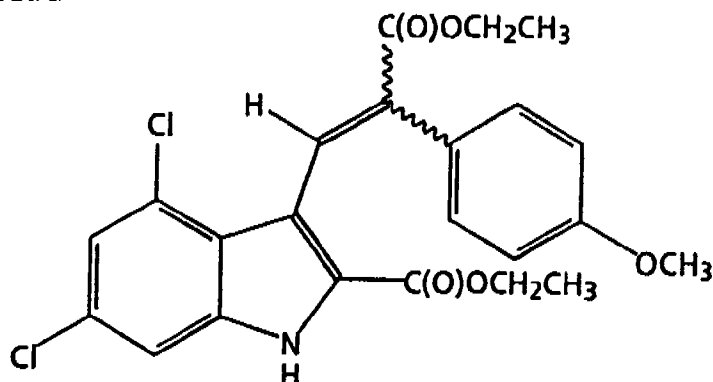


(E)- ja (Z)-2-fenylyli-3-(2-karboetoksi-6-kloori-indo-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteriä (123 mg, 0,32 mmol) ja vesipitoista litiumhydroksidihydraattiliuosta (2,6 ml, 1,0 M, 2,6 mmol) yhdistettiin THF:ssä (5 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttään 24 tuntia. Liuos haihdutettiin tyhjöissä suurimman osan THF:ää poistamiseksi. Reaktioseos laimennettiin vedellä (50 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros poistettiin. Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi 1 M vetykloridihapolla. Uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml), orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihdutettiin tyhjöissä ja jäännöksen kiteyttäminen etyy-

liasettaatti/heksaanista antoi otsikkoyhdisteen; sp. 232 - 236 °C (haj.).

Esimerkki 9

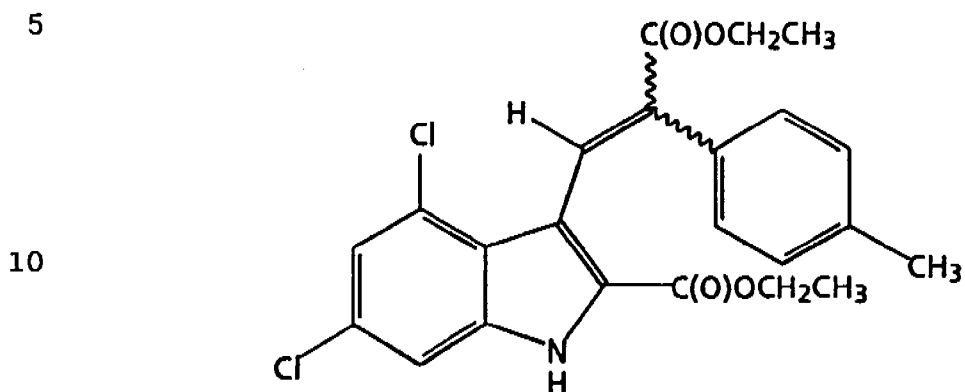
(E)- ja (Z)-2-(4-metoksifenyyli)-3-(2-karboetoksi-
4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri



4,6-dikloori-3-jodi-indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (4,0 mmol) ja 2-(4-metoksifenyyli)-3-(tri-n-butylistannyli)propenoiinihappoetyyliesteriä (2,5 ml) yhdistettiin 1-metyyli-2-pyrrolidinonissa (5 ml) ja bis-asetonitriilipalladium(II)dikloridia (0,08 mmol) lisättiin. Astia peitettiin typpikaasulukolla ja kuumennettiin 60 °C:seen. Kahdeksan tunnin sekoittamisen jälkeen lisää bis-(asetonitriili)palladium(II)dikloridia (2,07 mg, 0,08 mmol) lisättiin ja sekoittamista jatkettiin 16 tuntia. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin dietyylieetterillä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin tyhjössä. Kromatografia silikageelillä antoi otsikkoyhdisteen.

Esimerkki 10

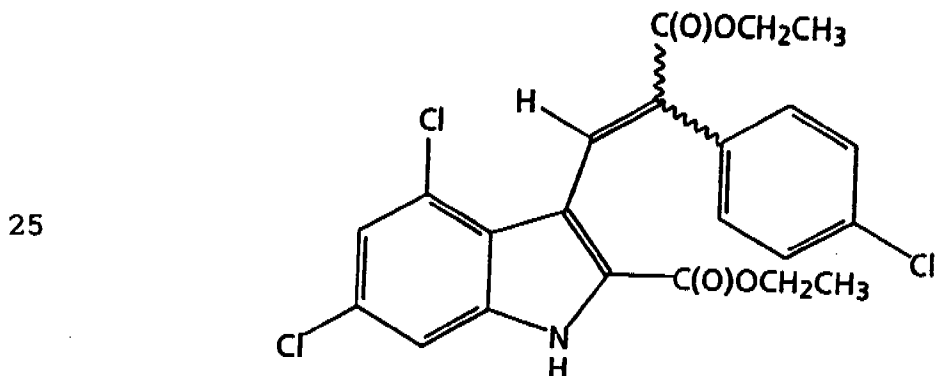
(E)- ja (Z)-2-(4-metyylifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoinihappoetyyliesteri



15 Valmistettiin esimerkin 9 menetelmällä käyttäen 2-(4-metyylifenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoinihappoetyyliesteriä.

Esimerkki 11

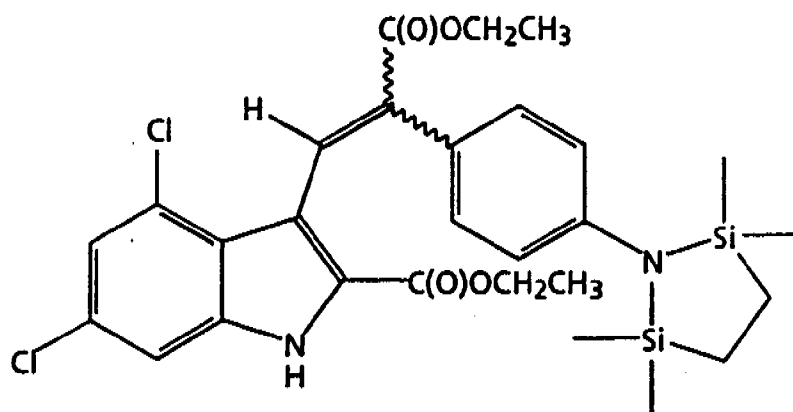
(E)- ja (Z)-2-(4-kloorifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoinihappoetyyliesteri



30 Valmistettiin esimerkin 9 menetelmällä käyttäen 2-(4-kloorifenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoinihappoetyyliesteriä.

Esimerkki 12

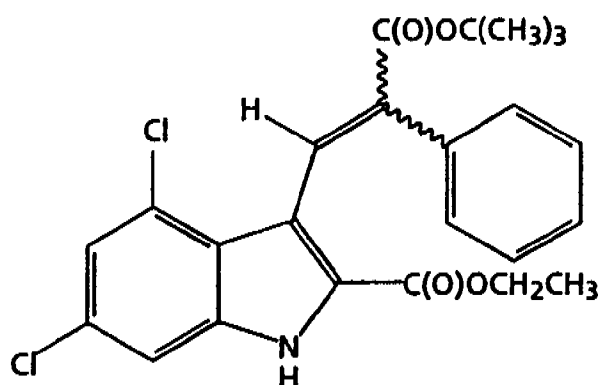
(E)- ja (Z)-2-(4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,4-disilyylietyleeniaminofenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri



Valmistettiin esimerkin 9 menetelmällä käyttäen 2-(4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,4-disilyylietyleeniaminofenyyli)-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoiinihappoetyyliesteriä.

Esimerkki 13

(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo-t-butyylisteri



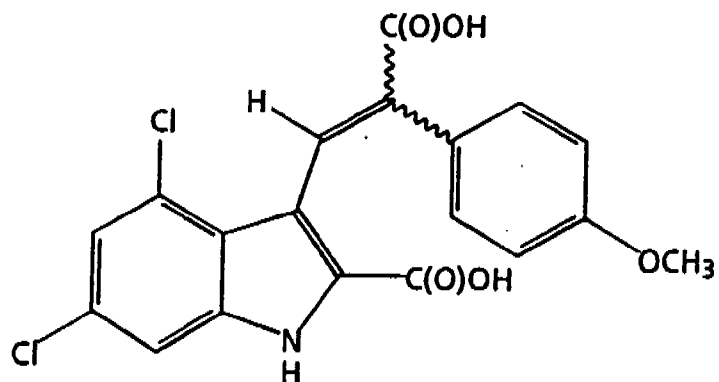
Valmistettiin esimerkin 9 menetelmällä käyttäen 2-fenyyli-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoiinihappo-t-butyylisteriä.

Esimerkki 14

(E)- ja (Z)-2-(4-metoksifenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo

5

10



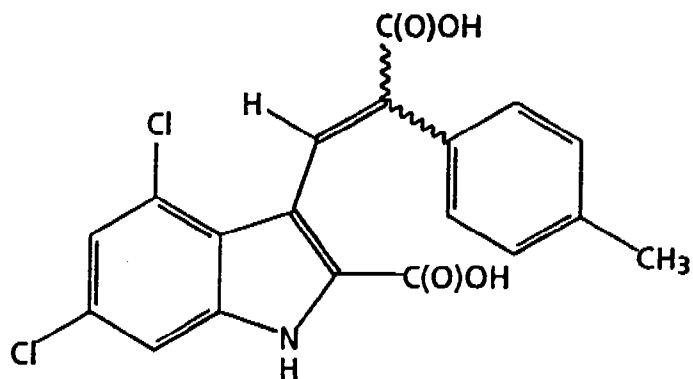
Valmistettiin esimerkin 3 menetelmällä käyttäen (E)- ja (Z)-2-(4-metoksifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteriä.

Esimerkki 15

(E)- ja (Z)-2-(4-metyylifenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo

20

25

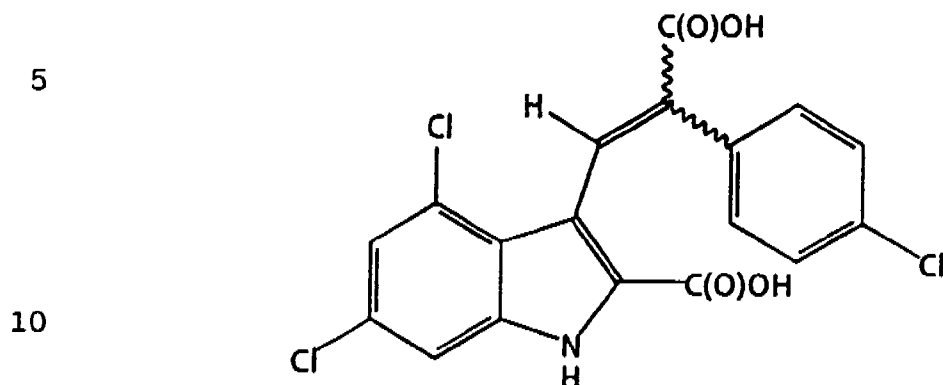


Valmistettiin esimerkin 3 menetelmällä käyttäen (E)- ja (Z)-2-(4-metyylifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteriä.

30

Esimerkki 16

(E)- ja (Z)-2-(4-kloorifenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo

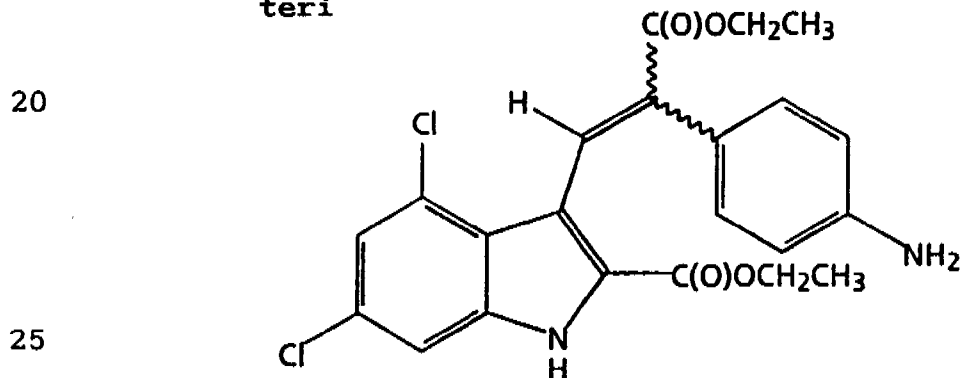


Valmistettiin esimerkin 3 menetelmällä käyttäen (E)- ja (Z)-2-(4-kloorifenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteriä.

15

Esimerkki 17

(E)- ja (Z)-2-(4-aminofenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteri



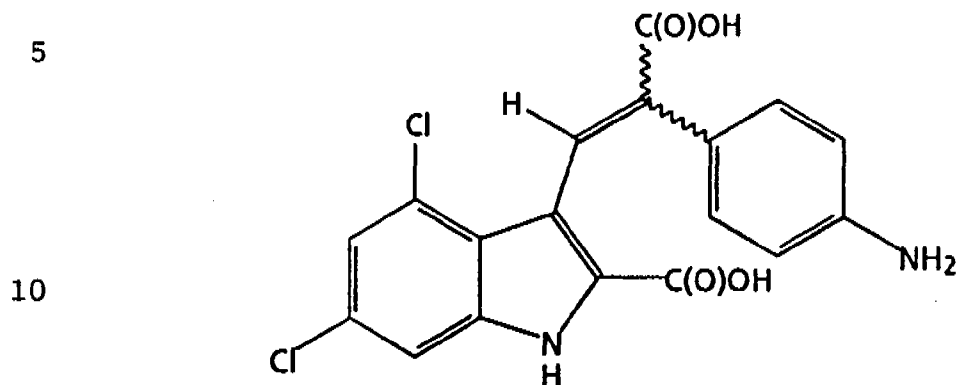
(E)- ja (Z)-2-(4-N,N'-(1,1,4,4-tetrametyyli-1,4-disilyylietyleeniaminofenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteriä (2 mmol) ja etanolia (10 ml) yhdistettiin. Seos jäähdytettiin 0 °C:seen jäähauteessa ja 2 M vetykloridihappoliuosta (0,5 ml) lisättiin. Yhden tunnin kuluttua reaktioseos jaettiin kyllästetyn natriumbikarbonaattiliuoksen ja dikloorimetäänin kesken. Vesipitoinen kerros uutettiin dikloorimetäänillä ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin. Orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä antamaan otsikkoyhdiste.

30

35

Esimerkki 18

(E)- ja (Z)-2-(4-aminofenyyli)-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo

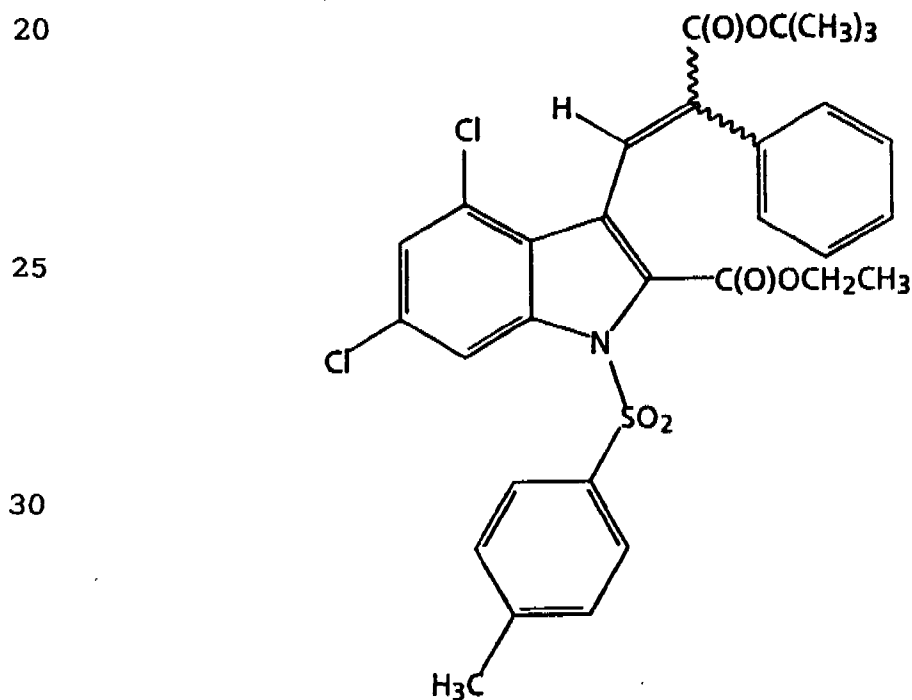


Valmistettiin esimerkin 3 menetelmällä käyttäen (E)- ja (Z)-2-(4-aminofenyyli)-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoetyyliesteriä.

15

Esimerkki 19

(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo-t-butyylisteri

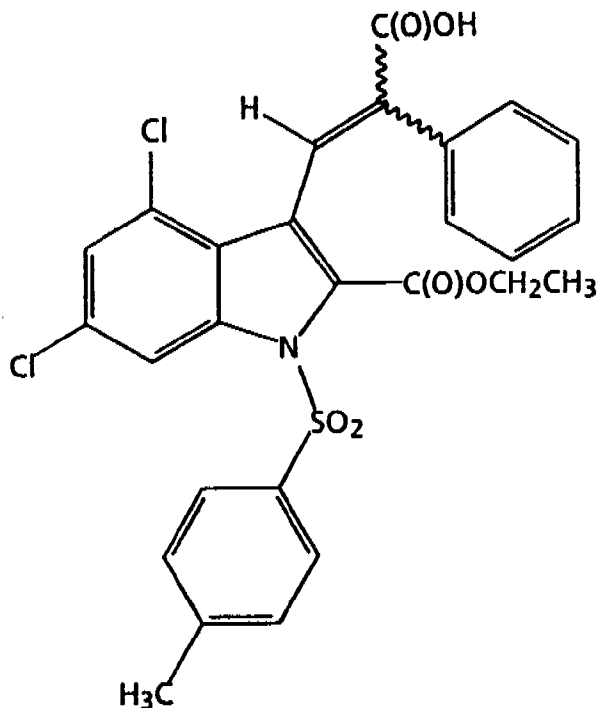


(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo-t-butyylisteriä

(5 mmol) ja natriumhydridiä (5 mmol) yhdistettiin tetrahydrofuraanissa (10 ml) ja annettiin sekoittua, kunnes kaasun muodostuminen päättyi. p-tolueenisulfonyylikloridia (6 mmol) lisättiin. 24 tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjiössä. Kromatografia sililkageelillä antoi otsikkoyhdisteen.

Esimerkki 20

(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo



Liuos, jossa oli trifluorietikkahappoa (5 ml) ja anisolia (2 mmol) dikloorimetaanissa (10 ml), jäähdytettiin jäähauteessa. (E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo-t-butyyliesteriä (1 mmol) lisättiin ja seosta sekoitettiin kolme tuntia. Haihdutettiin tyhjiössä. Toistuvasti lisättiin hiilitetrakloridia ja haihdutettiin tyhjiössä jäljelle jääneen trifluorietikkahapon poistamiseksi. Trituroitiin heksaanissa antamaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 21

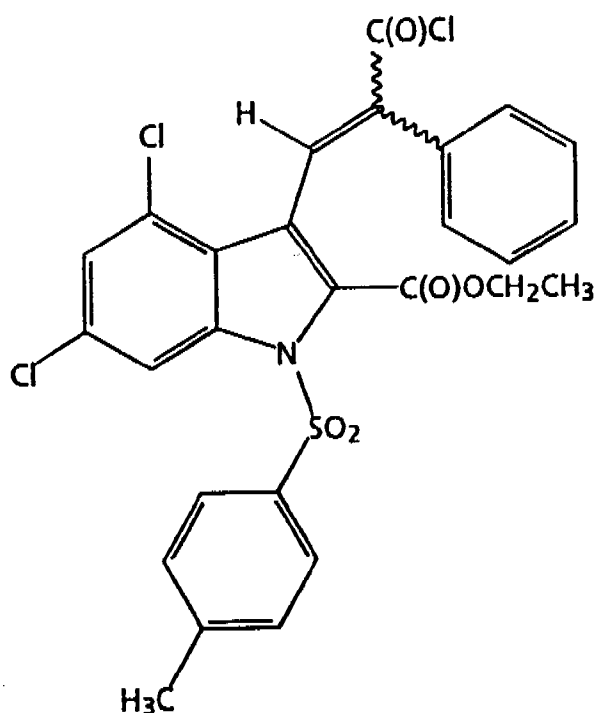
(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappokloridi

5

10

15

20



25

(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappoa (5 mmol) ja oksalylikloridia (20 ml) yhdistettiin. Dimetyyliformamidia (0,1 ml) lisättiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen. Neljän tunnin kuluttua haihdutettiin tyhjössä. Lisättiin heksaania ja haihdutettiin tyhjössä antamaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 22

30

(E)- ja (Z)-N,N-dimetyyli-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoiinihappoamidi

35

(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappokloridia ja tetrahydrofuraania yhdistettiin. Jäähdytettiin jäähauteessa. Trietyyliamiinia (6 mmol) lisättiin. Dime-

tyyliamiinia lisättiin kaasuna kuplittamalla hitaasti dimetyyliamiinikaasua liuokseen 20 minuuttia. Lämmitettiin ympäristön lämpötilaan ja sekoitettiin 24 tuntia. Haihdutettiin tyhjössä antamaan jäännös. Jaettiin 1 M vetykloridihappoliuoksen ja etyyliasetaatin kesken. Vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin tyhjössä. Kromatografia silikageelillä antoi otsikkoyhdisteen.

10 **Esimerkki 23**

(E)- ja (Z)-N-metyyli-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)-propenoiinihappoamidi

Valmistettiin esimerkin 22 menetelmällä käyttäen metyyliamiinia kaasuna.

Esimerkki 24

(E)- ja (Z)-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)-propenoiinihappoamidi

20 Valmistettiin esimerkin 22 menetelmällä käyttäen aniliinia.

Esimerkki 25

(E)- ja (Z)-N-metyyli-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoiinihappoamidi

25 Valmistettiin esimerkin 22 menetelmällä käyttäen N-metyylianiiliinia.

Esimerkki 26

(E)- ja (Z)-N-bentsyyli-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoiinihappobromidi

30 Valmistettiin esimerkin 22 menetelmällä käyttäen bentsyyliamiinia.

Esimerkki 27

(E)- ja (Z)-N-morfolino-2-fenyyli-3-(1-p-tolueeni-sulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoiinihappoamidi

Valmistettiin esimerkin 22 menetelmällä käyttäen morfoliinia.

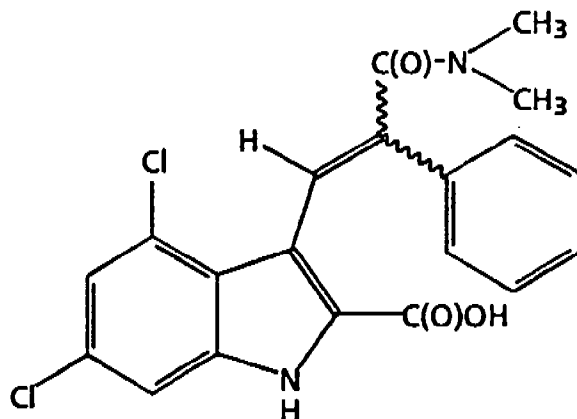
Esimerkki 28

(E)- ja (Z)-N-(4-metyylipiperatsino-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoiinihappoamidi

Valmistettiin esimerkin 22 menetelmällä käyttäen 4-metyylipiperatsiinia.

Esimerkki 29

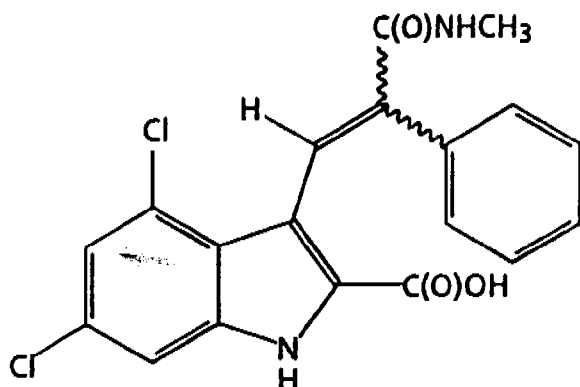
(E)- ja (Z)-N,N-dimetyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi



(E)- ja (Z)-N,N-dimetyyli-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoiinihappoamidia (2 mmol) ja 2 M kaliumhydroksidiliuosta (2 ml) yhdistettiin. Kuumennettiin palautusjäähdyttään kahdeksan tuntia. Vettä (20 ml) lisättiin ja haihdutettiin tyhjiössä metanolin poistamiseksi. 2 M vetyklkoridihappoliuosta lisättiin, kunnes pH oli 2. Suodatettiin ja huuhdeltiin vedellä. Trituroitiin dietyylieetterissä, suodatettiin ja toistokitettiin antamaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 30

(E)- ja (Z)-N-metyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo-amidi



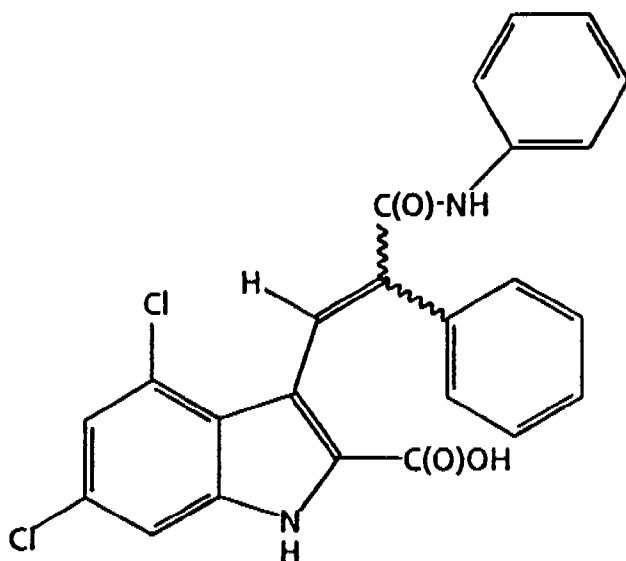
15

Valmistettiin esimerkin 29 menetelmällä käyttäen (E)- ja (Z)-N-metyyli-2-fenyyl-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoiinihappoamidia.

Esimerkki 31

20

(E)- ja (Z)-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappo-amidi



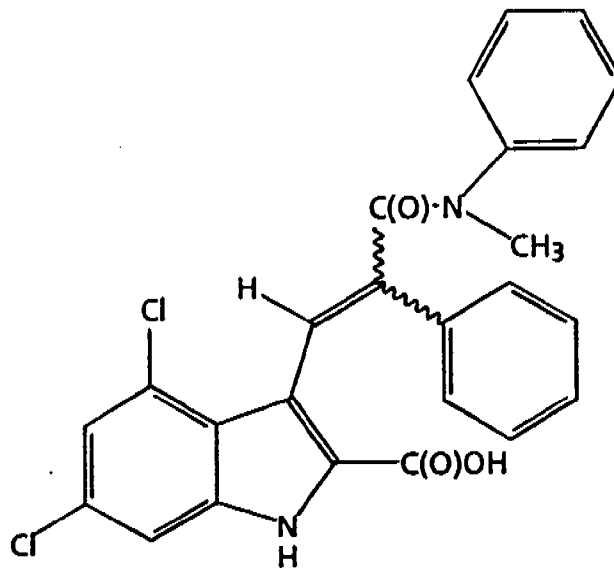
35

Valmistettiin esimerkin 29 menetelmällä käyttäen (E)- ja (Z)-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-

4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoiinihappo-
amidia.

Esimerkki 32

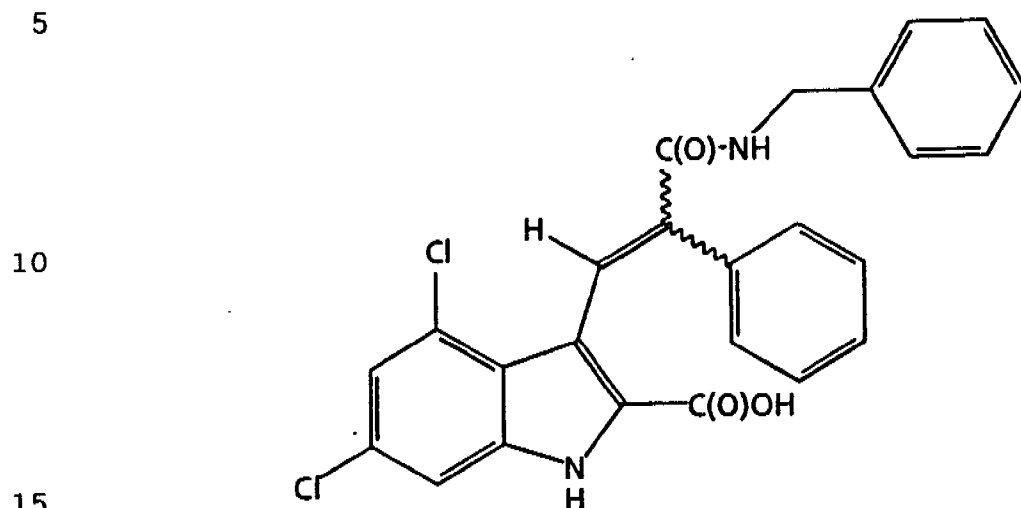
(E)- ja (Z)-N-metyyli-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(4,6-
dikloori-indol-3-yyli-2-karboksylihappo)propeno-
iinihappoamidi



Valmistettiin esimerkin 29 menetelmällä käyttäen
(E)- ja (Z)-N-metyyli-N-fenyyli-2-fenyyli-3-(1-p-tolueeni-
sulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)prope-
noiinihappoamidia.

Esimerkki 33

(E)- ja (Z)-N-bentsyyli-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiinihappoamidi

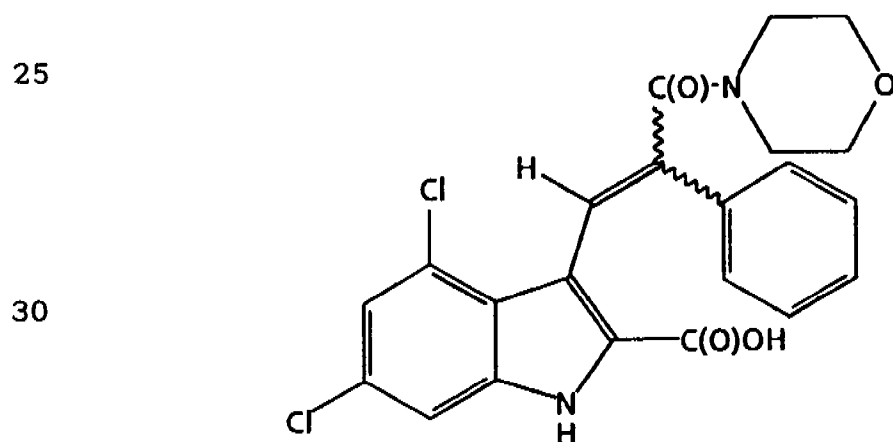


Valmistettiin esimerkin 29 menetelmällä käyttäen (E)- ja (Z)-N-bentsyyli-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoiinihappoamidia.

20

Esimerkki 34

(E)- ja (Z)-N-morfolino-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoiiniamidi



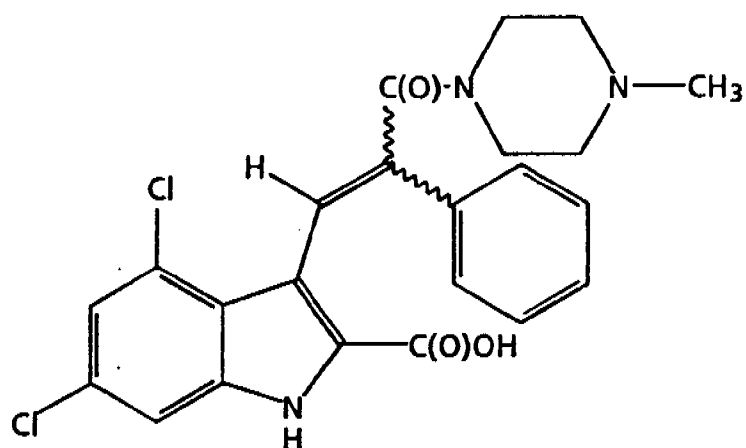
Valmistettiin esimerkin 29 menetelmällä käyttäen (E)- ja (Z)-N-morfolino-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-

35

li-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoinihappoamidia.

Esimerkki 35

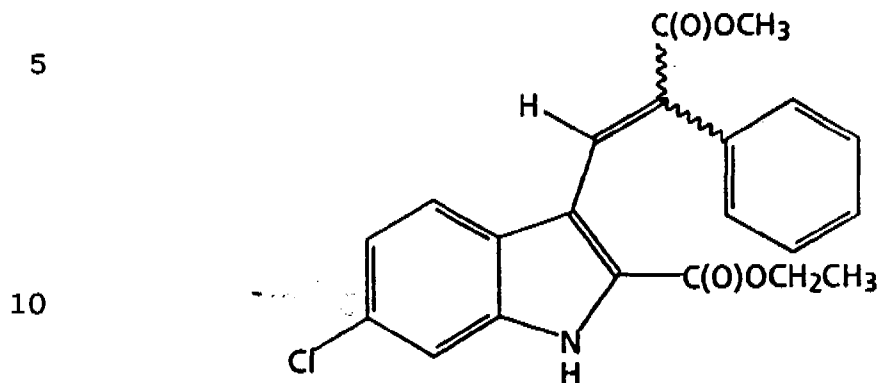
(E)- ja (Z)-N-4-metyylipiperatsino-2-fenyyli-3-(4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboksyylihappo)propenoinihappoamidi



(E)- ja (Z)-N-4-metyylipiperatsino-2-fenyyli-3-(1-p-tolueenisulfonyyli-4,6-dikloori-indol-3-yyli-2-karboetoksi)propenoinihappoamidia (2 mmol) ja 2 M kaliumhydroksidiliuosta (2 ml) yhdistettiin. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään kahdeksan tuntia. 2 M vetykloridihappoliuosta lisättiin, kunnes pH oli 2. Haihdutettiin tyhjöissä metanolin poistamiseksi ja kylmäkuivattiin veden poistamiseksi antamaan jäännös. Jäännös trituroitiin toistuvasti etanolilla. Suodos haihdutettiin tyhjöissä antamaan jäännös. Jäännös liuotettiin minimimäärään isopropanolia. Propyleenioksidia lisättiin ja annettiin seistä, kunnes muodostui kiinteä aine. Suodatettiin ja huuhdeltiin isopropanolilla antamaan otsikkoyhdiste.

Esimerkki 36

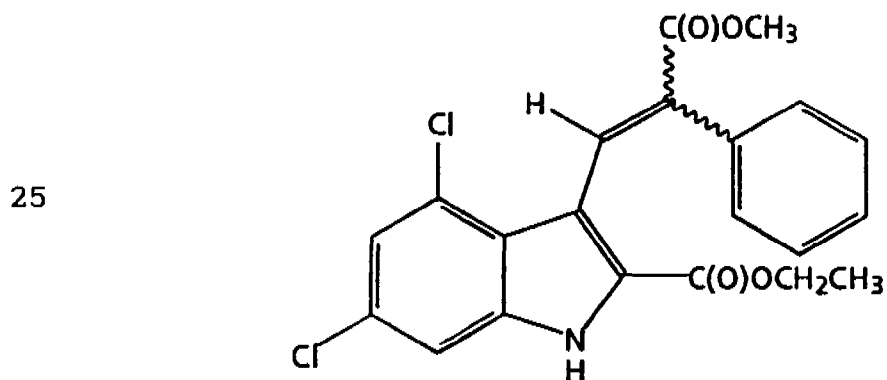
(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-6-kloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo metyyliesteri



Valmistettiin esimerkin 7 menetelmällä käyttäen 2-fenyyli-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoiinihappo metyyliesteriä. Alkuaineanalyysissä laskettu $C_{21}H_{18}NO_4Cl$:lle: C 65,71, H 4,73, N 3,65. Havaittu: C 65,72, H 4,72, N 3,58.

Esimerkki 37

(E)- ja (Z)-2-fenyyli-3-(2-karboetoksi-4,6-dikloori-indol-3-yyli)propenoiinihappo metyyliesteri



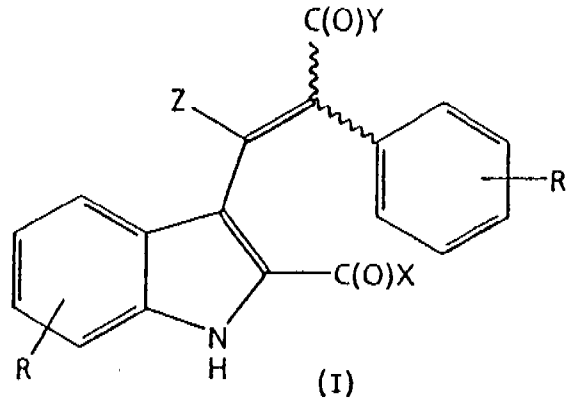
30 Valmistettiin käyttäen esimerkin 1 menetelmää käyttäen 2-fenyyli-3-(tri-n-butyylitannyyli)propenoiinihappo metyyliesteriä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava:

5

10



jossa

15

Z on vety, $-\text{CH}_3$ tai $-\text{C}_2\text{H}_5$;

X ja Y ovat $-\text{OH}$; $-\text{OR}_2$ tai $-\text{NR}_3\text{R}_4$; R_2 on C_{1-4} -alkyyli; R_3 ja R_4 ovat kumpikin riippumattomasti vety, C_{1-4} -alkyyli, fenyylili tai fenyylialkyyli; tai R_3 ja R_4 muodostavat yhdessä viereisen typpiätoimin kanssa renkaan $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Z}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, jossa Z on O tai NR_7 , jossa R_7 on vety tai C_{1-4} -alkyyli;

20

R on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittuna ryhmästä: vety, halogeeni tai $-\text{CF}_3$;

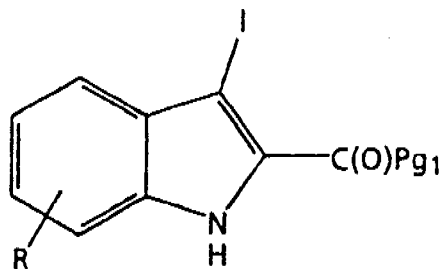
R_1 on 1 - 3 substituenttia riippumattomasti valittuna ryhmästä: vety, amino, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, halogeeni tai $-\text{CF}_3$;

25

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

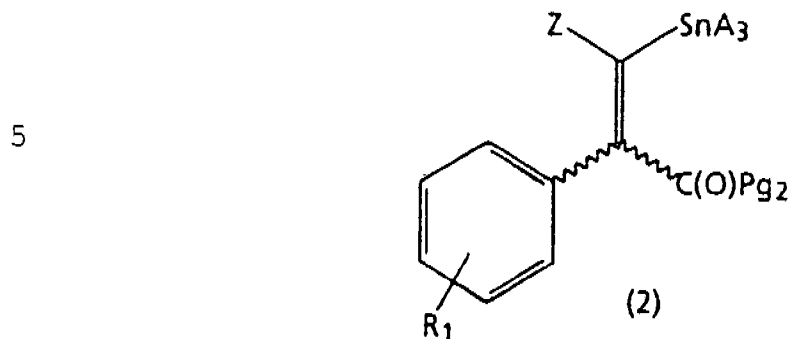
a) 3-jodi-indolijohdannainen, jolla on kaava (1)

30



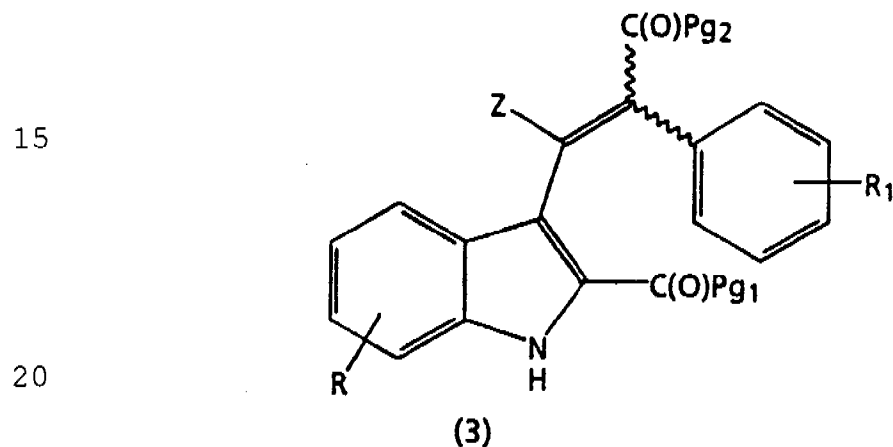
35

saatetaan kytkentäreaktioon kaavan (2)



10

mukaisen yhdisteen kanssa kaavan (3)



20

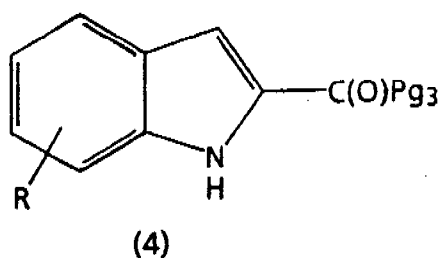
mukaisen yhdisteen saamiseksi, joissa kaavoissa Z ja R merkitsevät samaa kuin edellä, R₁ on edellä määriteltä R₁ tai sen suojattu johdannainen, A on alkyyli tai aryyli ja Pg₁ ja Pg₂ merkitsevät toisistaan riippumatta fysiologisesti hyväksyttäviä ester- tai amidiryhmiä, hydrolysoituvia esteriryhmiä tai aktiivisia poistuvia esteriryhmiä, tai

25

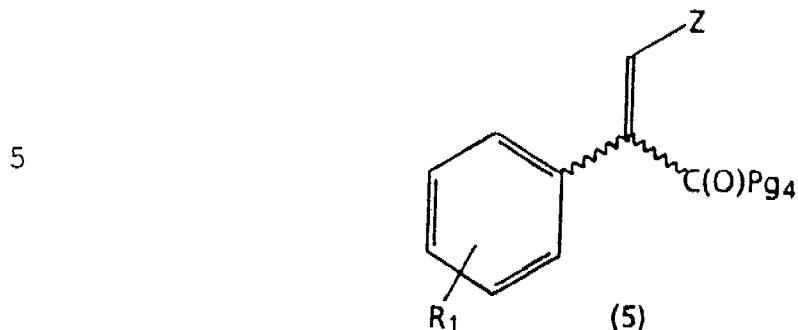
b) indolijohdannainen, jolla on kaava (4)

30

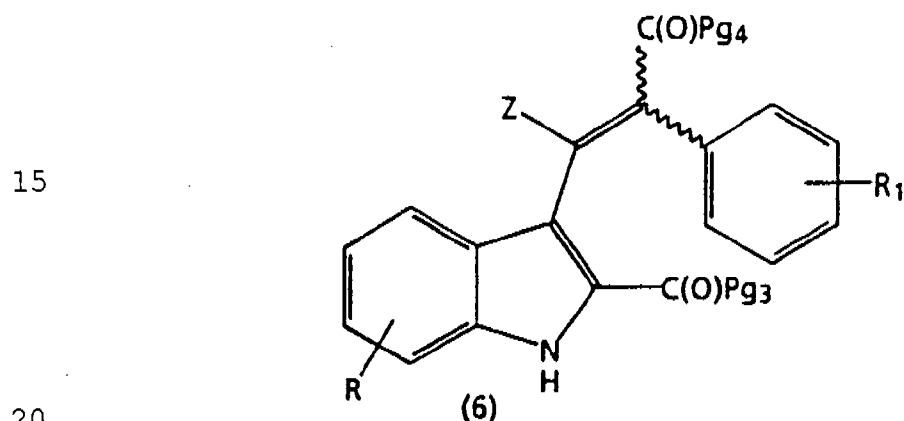
35



saatetaan kytkentäreaktioon kaavan (5)



10 mukaisen yhdisteen kanssa kaavan (6)



mukaisen yhdisteen saamiseksi, joissa kaavoissa Z ja R merkitsevät samaa kuin edellä, R_1 on edellä määriteltä R_1 tai sen suojattu johdannainen ja Pg_3 ja Pg_4 merkitsevät
25 toisistaan riippumatta fysiologisesti hyväksyttäviä ester- tai amidiryhmiä, hydrolysoituvia esteriryhmiä tai aktiivisia poistuvia esteriryhmiä,

ja tarvittaessa poistetaan suojaryhmä tai suojaryhmät menetelmällä a) tai b) saadusta yhdisteestä ja/tai
30 funktionalisoidaan saatu yhdiste, niin että saadaan haluttu kaavan I mukainen yhdiste, joka haluttaessa muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
35 yhdiste, jossa Z on vety.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
yhdiste, jossa R on 4,6-dikloori.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n-
5 n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
yhdiste, jossa X ja Y ovat -NHCH_3 .

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
yhdiste, jossa R on 6-kloori.

10 6. Patenttivaatimuksen 3 tai 5 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
yhdiste, jossa X on -OH .

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
15 yhdiste, jossa X on -OH ja Y on -NHPh .

8. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen
yhdiste, jossa R on 5,6-dikloori.

9. Patenttivaatimuksen 3, 5 tai 8 mukainen
20 menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
kaavan I mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat etoksi.

10. Patenttivaatimuksen 3, 5 tai 8 mukainen
menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan kaa-
van I mukainen yhdiste, jossa X ja Y ovat -OH .