(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 903215 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 903215

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D403/02
C07D417/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.06.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.06.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.12.1990**

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

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

28.06.1989 US 372509 21.03.1990 US 496723

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated,** Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Effland, Richard Charles,** Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Klein, Joseph Thomas,** Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •**Olsen, Gordon Edward,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •**Davis, Larry,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 •**Hamer, Russel Richard Lee,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
6 •**Freed, Brian Scott,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

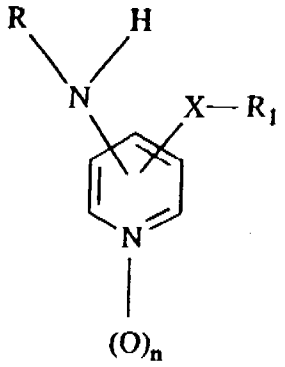
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Heteroaryyliamino- ja heteroaryylioksipyridiiniamiineja ja niihin liittyviä yhdisteitä, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkkeinä

Heteroarylamino- och heteroaryloxipyridinaminer och till dessa hörandeföreningar, förfarande för deras framställning samt deras användning som läkemedel

Heteroaryyliamino- ja heteroaryylioksipyridiiniamiineja ja niihin liittyviä yhdisteitä, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkkeinä

Tämä keksintö koskee kaavan Ia mukaisia yhdisteitä



(Ia)

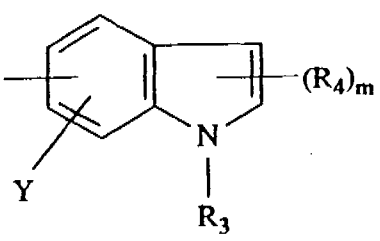
jossa

n on 0 tai 1;

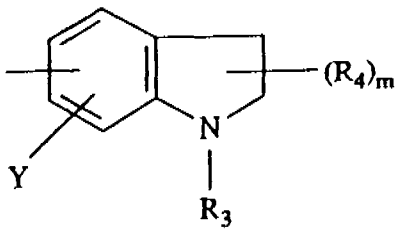
X on O tai NR_2, ja R_2 on vety, alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli;

R on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli; ja

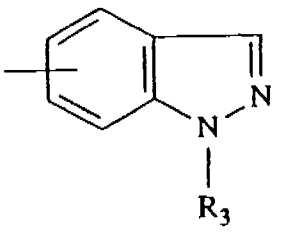
R_1 on



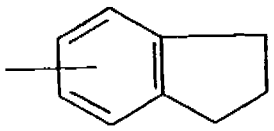
,



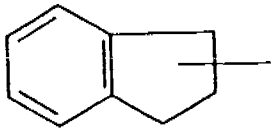
,



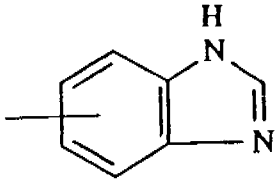
,



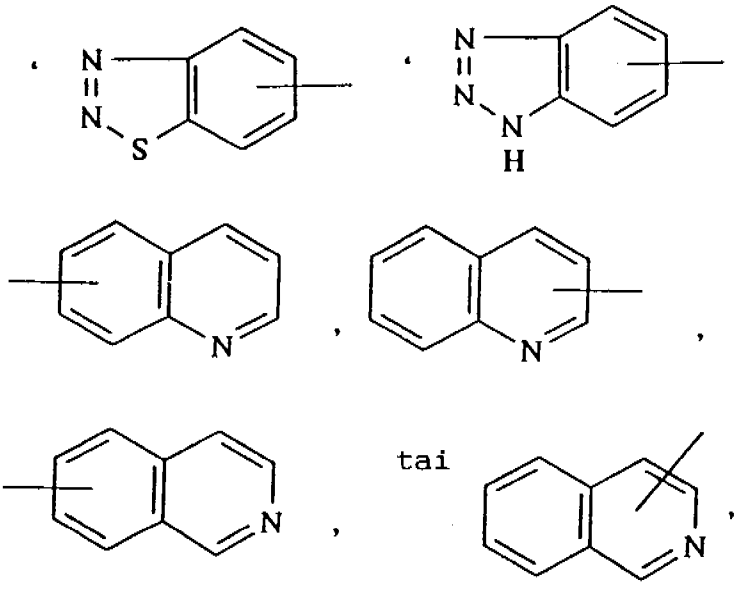
,



,



,



jossa

R_3 on vety, alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli;

m on 1 tai 2;

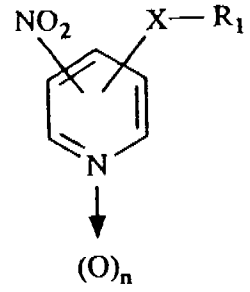
jokainen R_4 on toisista riippumatta vety tai alempi alkyyli;

ja Y on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi tai trifluorimetyyli;

jotka yhdisteet ovat käyttökelpoisia paikallisesti käytettävinä tulehduksenvastaisina aineina hoidettaessa erilaisia ihotauteja, esimerkiksi ulkoisia ihontulehdustiloja (esim, auringonpolttamat, valolle liikaherkkyydestä aiheutuva ihotulehdus, nokkosihottuma, kosketuksesta aiheutava ihotulehdus, allerginen ihotulehdus), sisäsyntyisiä ihontulehduksia (esim. liikaherkkyysihotulehdus, tali-ihottuma, nummulaarinen ihotulehdus), ihotulehduksia, joiden etiologia on tuntematon (esim. yleistynyt hilseilevä ihotulehdus) sekä muita ihosairauksia, joihin liittyy tulehdus (esim. psoriasis).

Tämän keksinnön piiriin kuuluvat myös kaavan Ib mukaiset yhdisteet, joissa n, X ja R_1 ovat kuten edellä on määritelty, ja jotka ovat käyttökelpoisia samoissa dermatologisissa sovellutuksissa, jotka on mainittu edellä,

sekä myös kaavan I mukaisten yhdisteiden välittöminä prekursoreina.



(Ib)

Jollei toisin esitetä tai osoiteta seuraavat määrittelyt koskevat koko selitysosaa ja liitteenä olevia patenttivaatimuksia.

Termillä alempi alkyyli tarkoitetaan suoraa tai haaroittunutta alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia. Esimerkkejä mainitusta alemmasta alkyylistä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, iso-propyyli, n-butyyli, iso-butyyli, sec-butyyli, t-butyyli sekä suora- ja haarautunut ketjuinen pentyyli ja heksyyli.

Termillä halogeeni tarkoitetaan fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Termillä aryyli tarkoitetaan fenyyliryhmää, joka on valinnaisesti monosubstituoitu alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, halogeeni- tai trifluorimetyyliryhmällä.

Koko selitysosassa ja liitteenä olevissa patenttivaatimuksissa annettu kemiallinen kaava tai nimi käsittää kaikki stereo-, optiset, geometriset ja tautomeeriset isomeerit, silloin kun sellaisia isomeerejä on olemassa.

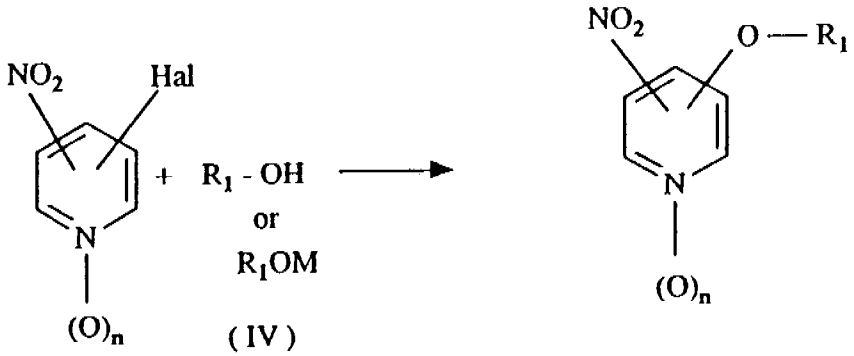
Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet valmistetaan käyttäen yhtä tai useampaa alla kuvatuista synteettisistä vaiheista.

Koko synteettisten vaiheiden kuvauksessa merkinnöillä R, R_1, R_2, R_3, R_4, X, Y, m ja n on vastaavat merkitykset kuin mitä edellä on annettu, jollei toisin esitetä tai osoiteta, ja muilla merkinnöillä on vastaavat merki-

tykset, jotka on määritelty kun ne esiintyvät ensimmäistä kertaa, jollei toisin esitetä tai osoiteta.

Vaihe A

Kaavan III mukaisen yhdisteen, jossa Hal on F tai Cl, edullisesti F, annetaan reagoida kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa, jossa M on Na, K tai Li, jolloin saadaan kaavan V mukainen yhdiste.



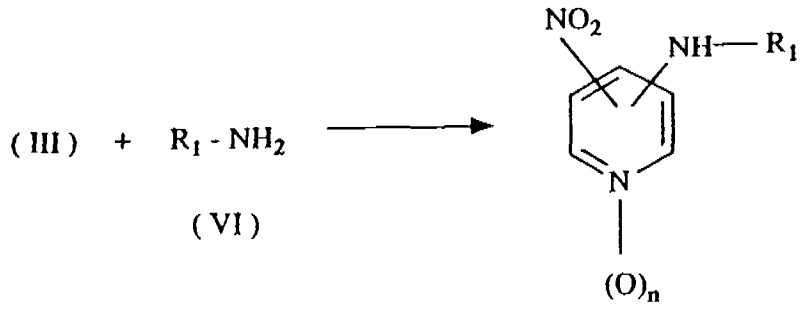
(III) (IV) (V)

tämä reaktio suoritetaan tavllisesti sopivassa liuottimessa, sellaisessa kuten etanoli, dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi tai N-metyylipyrrolidoni, lämpötilassa noin 0 - 150 °C.

3-fluori-4-nitropyridiini-N-oksidia, joka kuuluu kaavan III mukaiseen yhdisteryhmään, kuvataan teoksessa Talik ja Talik, Roczniki Chemii, Vol. 38, 777 (1964). 4-kloori-3-nitropyridiiniä, joka myös kuuluu kaavan III mukaiseen yhdisteryhmään, kuvataan teoksessa Talik et al., Roczniki Chemii, Vol. 43(5), 923 (1969).

Vaihe B

Yhdisteen III annetaan reagoida kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan VII mukainen yhdiste.

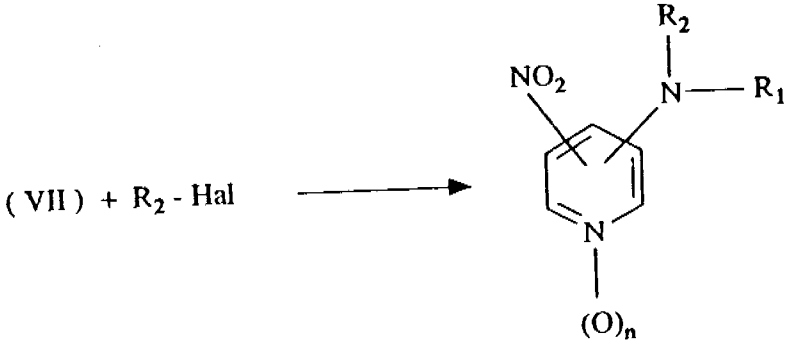


(VII)

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti sopivan liuottimen, kuten etanolin, dimetyyliformamidin, dimetyylisulfoksidin tai N-metyylipyrrolidonin, läsnäollessa, lämpötilassa noin 0 - 150 °C.

Vaihe C

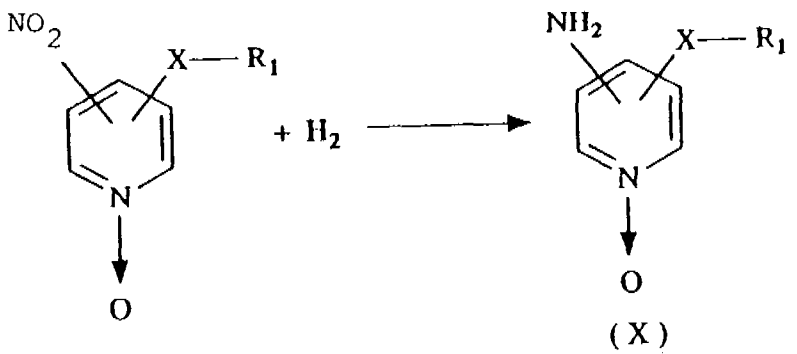
Yhdisteen VII annetaan reagoida kaavan R_2-Hal mukaisen yhdisteen kanssa, jossa kaavassa R_2 on alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli ja Hal on bromi tai kloori, tavanomaisella alan ammattimiehen tuntemalla tavalla, jolloin saadaan kaavan VIII mukainen yhdiste.



(VIII)

Vaihe D

Kaavan IX mukainen yhdiste, joka saadaan vaiheesta A, B tai C hydrataan selektiivisesti, jolloin saadaan kaavan X mukainen yhdiste.

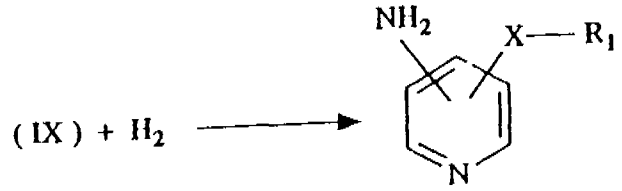


(IX) (X)

Tämä selektiivinen hydraus suoritetaan tavallisesti sopivan katalyytin, kuten Pd/C, Pt/C tai PtO_2, avulla sopivassa väliaineessa, kuten etanolissa, lämpötilassa noin 20 - 80 °C.

Vaihe E

Yhdiste IX hydrataan katalyyttisesti samalla tavalla kuin vaiheessa D edellä on kuvattu, paitsi että käytetään edullisesti pitempää reaktioaikaa tai korkeampaa reaktiolämpötilaa, jolloin saadaan kaavan XI mukainen yhdiste.



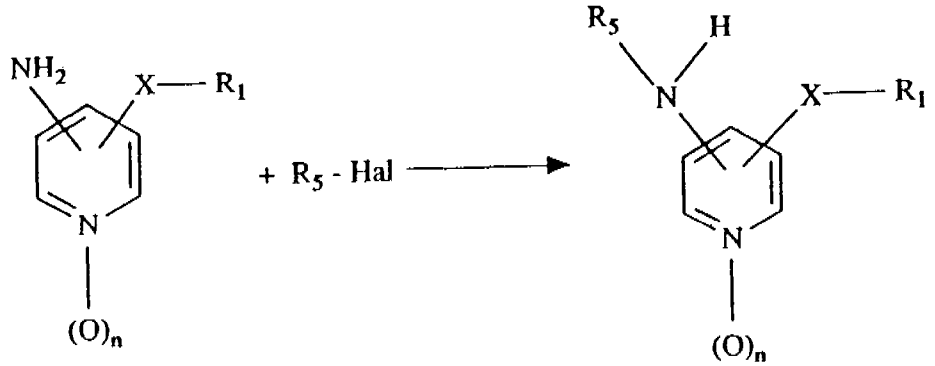
(XI)

Edellä olevassa reaktiossa voidaan myös käyttää yhdistettä X yhdisteen IX sijasta ja suorittaa hydraus olennaisesti samalla tavalla kuin edellä on kuvattu, jolloin saadaan yhdistettä XI.

Vaihe F

Kaavan XII mukaisen yhdisteen, joka on saatu vaiheesta D, E tai G, annetaan reagoida kaavan R_5-Hal mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_5 on alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli ja Hal on bromi tai

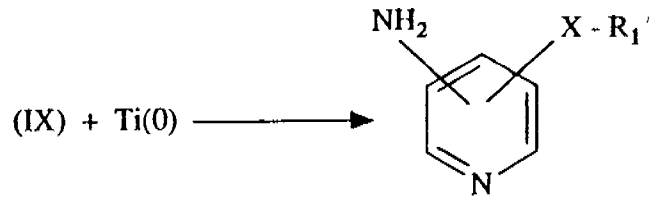
kloori, tavanomaisella alan ammattimiehen tuntemalla tavalla, jolloin saadaan kaavan XIII mukainen yhdiste.



(XII) (XIII)

Vaihe G

Yhdiste IX pelkistetään titaani(Ø)reagenssilla tavanomaisella alan ammattimiehen tuntemalla tavalla, jolloin saadaan yhdiste XI.



(XI)

Tavallisesti titaani(Ø)reagenssi valmistetaan yhdistämällä pelkistävä aine, kuten litiumalumiiniumhydridi tai magnesiummetalli, titaanitetrakloridiin haihtuvassa liuottimessa, kuten tetrahydrofuraanissa, dietyylieetterissä, di-isopropyylieetterissä tai 1,2-dimetoksietaanissa.

Tämän keksinnön kaavojen I ja II mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia paikallisesti käytettävinä aineina erilaisten ihosairauksien, kuten edellä esitettyjen, hoidossa. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden dermatologi-

set aktiivisuudet saatiin selville seuraavia menetelmiä käyttäen.

Dermatologisia testimenetelmiä

Fosfolipaasi A_2-indusoitu käpälän turvotus (PIPE)

Määritettiin yhdisteiden kyky ehkäistä naja naja (käärmeenmyrkky) fosfolipaasi A_2-indusoitua käpälän turvotusta koiraspuolisissa Wistar-rotissa (100 - 125 g). PLA_2 (3 yks./käpälä) yksin tai yhdessä 0,1 M:n kanssa testiyhdistettä injektoitiin rotan vasemman takakäpälän anturaan. Heti ruiskeen antamisen jälkeen ja kahden tunnin kuluttua antamisen jälkeen käpälä upotettiin elohopeahauteeseen, ja käpälän ottama tilavuus määritettiin piirturilla anturin kautta. (Standardi: hydrokortisoni ED_{50} = 0,46 M). Katso Giessler A.J. et al., Agents and Actions, Vol. 10, Trends in Inflammation Research (1982), s. 195.

In vitro fosfolipaasi A_2-koe (PLA_2)

Yhdisteen kyky moduloida PLA_2-aktiivisuutta (^{14}C-dipalmitoyylifosfotidyylikoliinin halkeaminen 2-asemassa ^{14}C-palmitiinihapoksi) määritettiin tässä kokeessa. Reaktioseos sisälsi Tris-puskuria (25 mM), pH 8,0, kalsiumkloridia (2,0 mM), naudan seerumin albumiinia (0,5 mg), dipalmitoyylifosfotidyylikoliinia (8 x 10^{-5} M), (^{14}C-palmitoyyli)dipalmitoyylifosfotidyylikoliinia (6 x 10^3 cpm), sian haiman PLA_2:ta (3,2 yks.) ja testiyhdistettä. Reaktio suoritettiin 37 °C:ssa ravisteluinkubaattorissa. Reaktio lopetettiin ja sisäistä standardia lisättiin näytteen saannon määrittämiseksi. Näytteet laitettiin C_{18}-kolonneihin, eluoitiin etanolilla, ja sen jälkeen määritettiin radioaktiivisuus. (Standardi: kinakriini IC_{50} = 3,5x10^{-4} M). Katso Feyen, J.H.M., et al., Journal of Chromatography 259 (1983), s. 338 - 340.

Arakidonihapolla indusoitu korvan turvotus (AAEE)

Tämän kokeen tarkoituksena oli määrittää paikallisesti käytetyn yhdisteen kyky ehkäistä hiiren korvan turvotusta, jonka aiheutti arakidonihappo paikallisesti käy-

tettynä. Naaraspuolisten Swiss Webster -hiirien molempia korvia (10 µl ulko- ja sisäkorviin) käsiteltiin paikallisesti liuotteella tai testiyhdisteellä (1,0 mg/korva). 30 minuutin kuluttua kaikkien ryhmien oikea korva käsiteltiin arakidonihapolla (4 mg/korva) ja vasen korva käsiteltiin pelkällä liuotteella. Tunnin kuluttua hiiret tapettiin ja jokaisesta korvasta lävistettiin näyte (4 mm). Kunkin eläimen oikeasta ja vasemmasta korvasta lävistettyjen näytteiden painojen ero määritettiin aktiivisuuden määräämiseksi. (Standardi: indometasiini ED_{50} = 1,5 mg/korva). Katso Young, J.M. et al., Invest. Dermatol., 80, (1983), s. 48 - 52.

TPA:lla indusoitu korvan turvotus (TPAEE)

Tämän kokeen tarkoitus oli määrittää paikallisesti käytetyn yhdisteen kyky ehkäistä paikallisesti käytetyllä TPA:lla (forboli-12-myristaattiasetaatti) aiheutettu korvan turvotus. Naaraspuolisten Swiss Webster -hiirien oikeaa korvaa käsiteltiin paikallisesti TPA:lla (10 µg/korva) ja vasenta korvaa liuotteella. Testiyhdistettä (10 µg/korva) laitettiin molempiin korviin. Viiden tunnin kuluttua eläimet tapettiin ja jokaisesta korvasta lävistettiin näyte (4 mm). Kunkin eläimen oikeasta ja vasemmasta korvasta lävistettyjen näytteiden painojen ero määritettiin aktiivisuuden määräämiseksi. (Standardi: hydrokortisoni ED_{50} = 47 µg/korva). Katso Young, J.M. et al., J. Invest, Dermatol., 80 (1983), s. 48 - 52.

Viljellyn ihmisen keratinosyytti-DNA:n synteesi (in vitro DNA)

Määritettiin yhdisteen vaikutus viljeltyjen ihmisen epidermisten teratinosyyttien kasvuun. Kun viljelmiä oli inkuboitu testiyhdisteen kanssa 24 tuntia, niitä pulssileimattiin kolme tuntia 5µCi:llä ^{3}H-tymidiiniä. Viljelmistä uutettiin DNA peräkkäin trikloorietikkahapolla ja stanolilla ja sen jälkeen liuotettiin NaOH:lla. ^{3}H-tymidiinin

radioaktiivisuuden liittyminen DNA:han määritettiin (standardi: indometasiini IC_{50} = 3,8 x 10^{-5} M).

Epiderminen DNA-synteesi (in vivo DNA)

Yhdisteiden vaikutus ihon uusiutumiseen määritettiin mittaamalla DNA-synteesin inhibitio tai stimulaatio. HRS/J karvattomat hiiret käsiteltiin paikallisesti yhdisteellä tai pelkällä liuotteella selkäpuolelta. 24 tunnin kuluttua annettiin ^{3}H-tymidiiniä (25 µCi) vatsaontelon sisäisellä ruiskeella. Tunnin kuluttua eläimet tapettiin ja selän iho poistettiin. Epiderminen kerros kuorittiin dermiksestä lämpöerotuksella. Ei-korporatiivinen ^{3}H-tymidiini poistettiin pesemällä peräkkäin trikloorietikkahapolla ja etanolilla. Näytteitä sentrifugoitiin 2 000 rpm ja supernatantit heitettiin pois. Epidermikerrokset uutettiin sitten lämpimällä trikloorietikkahapolla ja supernatanteista analysoitiin ^{3}H-tymidiinin liittyminen tuikelaskurilla ja kokonais-DNA-standardi-kolorimetrisellä kokeella. (Standardi: indometasiini ED_{50} = 1,75 mg/eläin). Katso Lowe, N.J. et al., Arch. Dermatol., 117 (18981), s. 394 - 8; ja Burton, K., Biochem. J. 62 (1956), s. 315 - 22.

Joidenkin tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden dermatologiset aktiivisuudet on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Yhdiste	PIPE* (0,1 M)	PLA_2* (0,01 M)	AAEE (1 mg)	TPAEE (10 µg)	in vivo DNA (2,5 mg)	in vitro DNA (50 µM)
N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidi		-71%				
1-metyyli-N-(4-nitro-3-pyridinyyli-li)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksi	-41%	-66%		-30%		
N-(3-nitro-4-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini		-36%				
N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini, N^7-oksidi				-40%		
N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-5-amiini, N^5-oksidi				-78%		

Yhdiste	PIPE* (0,1 M)	PLA_2* (0,01 M)	AAEE (1 mg)	TPAEE (10 µg)	in vivo DNA (2,5 mg)	in vitro DNA (50 µM)
N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-6-amiini, N^6-oksidi		-83%				
N-(indan-5-yyli)-4-nitro-3-pyridiiniamiini-1-oksidi			-44%	-48%		
N-(indan-1-yyli)-4-nitro-3-pyridiiniamiini-1-oksidi				-65%		
N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini	-67%	-87%	-41%	-85%	-27%	-81%
N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1-metyyli-1H-indoli-5-amiini	-42%	-62%				
N-(3-amino-4-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini		-82%	-37%			

Yhdiste	PIPE* (0,1 M)	PLA,* (0,01 M)	AAEE (1 mg)	TPAEE (10 µg)	in vivo DNA (2,5 mg)	in vitro DNA (50 µM)
3-[(1H-indol-5-yyli)-oksi]-4-pyridiiniamiini	-62%	-34%	-50%	-42%	-37%	
1-asetyyli-N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2,3-dihydro-1H-indoli-5-amiini		-36%				
4-[(1H-indol-5-yyli)-oksi]-3-pyridiiniamiini	-52%					
N^3-(indan-5-yyli)-3,4-pyridiinidiamiini			-49%	-75%		
N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini, N^7-oksidi	-45%			-38%		

Yhdiste	PIPE* (0,1 M)	PLA_2* (0,01 M)	AAEE (1 mg)	TPAEE (10 µg)	in vivo DNA (2,5 mg)	in vitro DNA (50 µM)
N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-6-amiini		-57%	-35%			

* turvotuksen ja kontrollin välinen ero

Esimerkkejä tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat:

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1-metyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(3-amino-4-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini;

3-[(1H-indol-5-yyli)oksi]-4-pyridiiniamiini;

1-asetyyli-N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2,3-dihydro-1H-indoli-5-amiini;

4-[(1H-indol-5-yyli)oksi]-3-pyridiiniamiini;

N^3-(indan-5-yyli)-3,4-pyridiinidiamiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini, N^7-oksidi;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-6-amiini;

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^7-oksidi;

1-metyyli-N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidi;

N-(3-nitro-4-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini, N^7-oksidi;

1-asetyyli-2,3-dihydro-N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidi;

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-5-amiini, N^5-oksidi;

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-6-amiini, N^6-oksidi;

N-(indan-5-yyli)-4-nitro-3-pyridiiniamiini-1-oksidi;

N-(indan-1-yyli)-4-nitro-3-pyridiiniamiini-1-oksidi;

5-[(4-nitro-3-pyridinyyli)oksi]-1H-indoli, N^5-oksidi;

5-[(3-nitro-4-pyridinyyli)oksi]-1H-indoli;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2-metyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2-metyyli-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidi;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2,3-dimetyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-7-kloori-2,3-dimetyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2,3-dimetyyli-1H-indoli-5-amiini-N^5-oksidi;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-N,2,3-trimetyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2,3-dimetyyli-7-jodi-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-7-kloori-2-etyyli-3-metyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-7-kloori-3-etyyli-2-metyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2,3-dimetyyli-7-trifluorimetyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2,3-dimetyyli-7-metoksi-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-3-isopropyyli-2-metyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-7-kloori-2-metyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-7-kloori-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-7-metyyli-1H-indoli-5-amiini;

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-3-etyyli-1H-indoli-5-amiini; ja

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-7-bromi-2,3-dimetyyli-1H-indoli-5-amiini:

Seuraavien esimerkkien tarkoitus on kuvata tätä keksintöä:

Esimerkki 1

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidi

3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidin[1] (5 g) ja 1H-indoli-5-amiinin (4,2 g) liuosta 100 ml:ssa etanolia kuumennettiin 80 °C:een tunnin ajan ja sen jälkeen jäähdytettiin ja tuote suodatettiin, jolloin saatiin 8 g kiinteää ainetta, d 244°. Kolme grammaa kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin 2,6 g kiinteää ainetta, d 244 - 245°.

[1]Talik ja Talik, Roczniki Chemii 38, 777 (1964).

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{10}N_4O_3$:lle 57,77 % C 3,73 % H 20,74 % N

Saatu: 57,99 % C 3,66 % H 20,91 % N

Esimerkki 2

1-metyyli-N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidi

3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidin (6 g) ja 1-metyyli-1H-indoli-5-amiinin (5,5 g) liuosta 125 ml:ssa etanolia lämmitettiin höyryhauteessa 30 minuuttia ja jäähdytettiin sen jälkeen, laimennettiin eetterillä ja suodatettiin, jolloin saatiin 10 g kiinteää ainetta, d 232 - 234°.

Kolme grammaa kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 2,2 g neulasmaista ainetta, d 237 - 238°.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{12}N_4O_3$:lle 59,15 % C 4,25 % H 19,71 % N

Saatu: 59,31 % C 4,20 % H 19,71 % N

Esimerkki 3

N-(3-nitro-4-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini

150 ml:aan absoluuttista etanolia lisättiin 1H-indoli-5-amiinia (8,06 g), 4-kloori-3-nitropyridiiniä (10,0 g) ja trietyyliamiinia (8,5 ml) ja tätä seosta kuumennettiin 60 °C:een ja sekoitettiin 2 tuntia. Seos jäähdytettiin, etanoli haihdutettiin ja jäännös laitettiin vesi/etyyliasetaattiseokseen. Tätä käsiteltiin Na_2CO_3:lla (vesipit.) pH:n säätämiseksi 10:een. Orgaaninen kerros kerättiin talteen, vesipitoinen kerros uutettiin jälleen etyyliasetaatilla, ja orgaaniset kerrokset yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin (kyll. NaCl, kidevedetön M_2SO_4).

Suodatuksen jälkeen liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta (14,2 g), joka eluoitiin 5 %:lla etyyliasetaatti/DCM:llä piidioksidigeelikolonnissa käyttäen pikamenetelmää. Halutut fraktiot konsentroitiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta (6,1 g). Tästä aineesta 2,0 g kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista, jolloin saatiin kiinteää ainetta, 1,2 g, sp. 204 - 206 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{10}N_4O_2$:lle 61,41 % C 3,96 % H 22,04 % N

Saatu: 61,41 % C 3,96 % H 22,00 % N

Esimerkki 4

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini, N^7-oksidi

200 ml:aan etanolia lisättiin 3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidia (6,0 g) ja 1H-indoli-7-amiinia (5,5 g). Sekoittamisen jälkeen 85 °C:ssa neljän tunnin ajan seos jäähdytettiin ja sakka kerättiin talteen, pestiin metano-

lilla ja kuivattiin 60 °C:ssa yön yli, jolloin saatiin 9,9 g kiinteää ainetta, sp. 250 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{10}N_4O_3$:lle 57,78 % C 3,73 % H 20,73 % N

Saatu: 57,37 % C 3,54 % H 20,40 % N

Esimerkki 5

1-asetyyli-2,3-dihydro-N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidi

3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidin (4,5 g) ja 1-asetyyli-2,3-dihydro-1H-indoli-5-amiinin (5 g) liuosta 100 ml:ssa etanolia sekoitettiin kaksi tuntia kuumentaen palautusjäähdytyksen kanssa ja sen jälkeen jäähdytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin 8,5 g kiteitä, d 239 - 240°. Neljä grammaa kiteytettiin uudelleen asetonitriili/eetteristä, jolloin saatiin 3 g kiteitä, d 255 - 256°.

Analyysi:

Laskettu $C_{15}H_{14}N_4O_4$:lle 57,32 % C 4,49 % H 17,83 % N

Saatu: 57,26 % C 4,49 % H 17,69 % N

Esimerkki 6

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-5-amiini, N^5-oksidi

3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidin (6 g) ja 1H-indatsoli-5-amiinin (5,2 g) seosta 150 ml:ssa etanolia kuumennettiin palautusjäähdyttäen kaksi tuntia, sen jälkeen jäähdytettiin, laimennettiin eetterillä ja suodatettiin, jolloin saatiin 10 g kiinteää ainetta. 3,5 g:n osa kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 3,0 g kiinteää ainetta, d 250°.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_9N_5O_3$:lle 53,13 % C 3,34 % H 25,83 % N

Saatu: 52,84 % C 3,34 % H 25,36 % N

Esimerkki 7

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-6-amiini, N^6-oksidi

100 ml:aan etanolia lisättiin 3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidia (6,0 g) ja 1H-indatsoli-6-amiinia (5,5 g) ja tätä seosta kuumennettiin 70 °C:een ja sekoitettiin neljä tuntia. Seos suodatettiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta (9,5 g), joka kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin kiinteää ainetta, 6,0 g, sp. 247 - 248 °C (hajoaa).

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_9N_5O_3$:lle 53,14 % C 3,34 % H 25,82 % N

Saatu: 52,96 % C 3,17 % H 25,72 % N

Esimerkki 8

N-(indan-5-yyli)-4-nitro-3-pyridiiniamiini-1-oksidi

3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidin (12 g) ja indaani-5-amiinin (10 g) liuosta 200 ml:ssa etanolia sekoitettiin ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen kaksi tuntia, sen jälkeen jäähdytettiin, laimennettiin eetterillä ja suodatettiin, jolloin saatiin 19 g kiinteää ainetta, sp. 195°. Neljä grammaa kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 2,6 g kiteitä, sp. 194 - 195°.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{13}N_3O_3$:lle 61,98 % C 4,83 % H 15,49 % N

Saatu: 62,01 % C 4,89 % H 15,42 % N

Esimerkki 9

N-(indan-1-yyli)-4-nitro-3-pyridiiniamiini-1-oksidi

3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidin (5,6 g) ja indaani-1-amiinin (6 g) liuosta 100 ml:ssa etanolia sekoitettiin kuumentamalla palautusjäähdyttäen tunnin ajan ja sen jälkeen jäähdytettiin ja konsentroitiin 12 g:ksi kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine puhdistettiin liekkikromatografialla (piidioksidi, 10 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 9,2 g kiinteää ainetta, sp. 137 - 138°. Analyyttinen näyte saatiin kiteyttämällä

uudelleen 2,7 g etanolista, jolloin saatiin 2,5 g kiteitä, s.p. 141 - 142°.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{13}N_3O_3$:lle 61,98 % C 4,83 % H 15,49 % N

Saatu: 62,11 % C 4,89 % H 15,59 % N

Esimerkki 10

5-[(4-nitro-3-pyridinyyli)oksi]-1H-indoli, N^5-oksidi

5-hydroksi-indolin (4,8 g) liuosta 20 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin hitaasti jäällä jäähdytettyyn natriumhydridin (0,9 g) suspensioon 5 ml:ssa dimetyyliformamidia. Anionin muodostumisen jälkeen lisättiin 3-fluori-4-nitropyridiini-1-oksidin (5,7 g) liuosta 20 ml:ssa dimetyyliformamidia. Tunnin kuluttua reaktioseosta sekoitettiin jääveden kanssa, uutettiin kloroformilla ja suodatettiin. Orgaaninen uute pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin (kidevedetön $MgSO_4$), suodatettiin ja konsentroitiin 3,5 g:ksi öljyä. Tämä öljy puhdistettiin liekkikromatografialla (piidioksidi, 20 % etyyliasetaatti dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 2,2 g kiinteää ainetta, d 208 - 210°. Tämä yhdistettiin 2 g:n kanssa tuotetta, joka oli saatu toisesta kondensoinnista ja kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 3 g, d 216 - 218°.

Analyysi:

Laskettu: $C_{13}H_9N_3O_4$:lle 57,57 % C 3,34 % H 15,49 % N

Saatu: 57,41 % C 3,36 % H 15,39 % N

Esimerkki 11

5-[(3-nitro-4-pyridinyyli)oksi]-1H-indoli

5-hydroksi-indolin (7,45 g) liuokseen 100 ml:ssa DMF:a lisättiin K_2CO_3:a (10,4 g). Tätä seosta sekoitettiin 10 minuuttia huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen lisättiin tipoittain 4-kloori-3-nitropyridiinin (11,89 g) liuosta 50 ml:ssa DMF:a. Reaktion annettiin jatkua 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Seos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kylläs-

tetyllä NaCl-liuoksella ja kuivattiin $MgSO_4$:lla. Suodatuksen jälkeen liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä (15,4 g). Tätä ainetta eluoitiin 5 % etyyliasetaatti/DCM:lla piidioksidigeelikolonnissa HPLC:lla. Halutut fraktiot konsentroitiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta, 1,35 g, 182 - 184 °C.

Esimerkki 12

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidin (7,8 g) seosta 500 ml:ssa etanolia, joka sisälsi platinaoksidia (1,25 g) hydrattiin 344,75 kPa:ssa (50 psi) kuusi tuntia ja sen jälkeen suodatettiin ja konsentroitiin. Tuote puhdistettiin liekkikromatografialla (piidioksidi, 20 psi) kuusi tuntia ja sen jälkeen suodatettiin ja konsentroitiin. Tuote puhdistettiin liekkikromatografialla (piidioksidi, 20 % metanoli dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 6 g kiinteää ainetta, sp. 83 - 90°. Kolme grammaa tislattiin kahdesti Kugelrohr'n (240 - 250° (a) 0,01 mmHg) läpi, jolloin saatiin 2,4 g kiinteää ainetta, 138 - 140°.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{12}N_4$:lle	69,62 % C	5,39 % H	24,99 % N
Saatu:	69,21 % C	5,47 % H	24,80 % N

Esimerkki 13

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1-metyyli-1H-indoli-5-amiini

1-metyyli-N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidin (6,8 g) suspensiota 250 ml:ssa etanolia, joka sisälsi 0,4 g platinaoksidia, hydrattiin 344,75 kPa:ssa (50 psi) 20 tuntia ja sen jälkeen suodatettiin Celite'n läpi ja konsentroitiin 3,5 g:ksi öljyä. Tämä öljy puhdistettiin HPLC:lla (piidioksidi 20 % metanoli etyyliasetaatissa), jolloin saatiin 2,5 g kiinteää ainetta, s.p. 167 - 169°. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen asetonitriili/eetteristä, jolloin saatiin 1,1 g kiinteää ainetta, sp. 168 - 169°.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{14}N_4$:lle 70,57 % C 5,92 % H 23,51 % N

Saatu: 70,44 % C 4,96 % H 23,39 % N

Esimerkki 14

N-(3-amino-4-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini

10 % Pd/C:n lietteeseen (1,0 g) 10 ml:ssa metanolia lisättiin N-(3-nitro-4-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiinia (4,0 g) 230 ml:ssa metanolia ja tämä seos hydrattiin 344,75 kPa:ssa (50 psi) Parr'n laitteessa. Kun reaktio oli tapahtunut, seos suodatettiin Celite'n läpi ja suodos konsentroitiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta (3,9 g). Tätä ainetta eluoitiin 20 % metanoli/CM:lla piidioksidigeelikolonnissa HPLC:lla. Halutut fraktiot konsentroitiin, jolloin saatiin kiinteää ainetta (2,45 g), joka kiteytettiin uudelleen etanoli/vedestä (10:1), jolloin saatiin kiinteää ainetta, 1,8 g, sp. 159 - 161 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{12}N_4$:lle 69,62 % C 5,39 % H 24,98 % N

Saatu: 69,63 % C 5,46 % H 25,07 % N

Esimerkki 15

3-[(1H-indol-5-yyli)oksi]-4-pyridiiniamiini

5-[(4-nitro-3-pyridinyyli)oksi]-1H-indoli, N^5-oksidin (10 g) suspensiota 250 ml:ssa etanolia, joka sisälsi 0,4 g PtO_2:a, hydrattiin 344,75 kPa:ssa (50 psi) 25 tuntia ja sen jälkeen suodatettiin Celite'n läpi ja konsentroitiin 9 g:ksi öljyä. Tämä öljy puhdistettiin HPLC:lla (piidioksidi, 10 % metanoli etyyliasetaatissa), jolloin saatiin 3,5 kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin 2,4 g kiteitä, sp. 170 - 172°.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{11}N_3O$:lle 69,32 % C 4,92 % H 18,65 % N

Saatu: 69,28 % C 4,80 % H 18,57 % N

Esimerkki 16

1-asetyyli-N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2,3-dihydro-1H-indoli-5-amiini

1-asetyyli-2,3-dihydro-N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini, N^5-oksidin (13 g) suspensiota 250 ml:ssa etanolia, joka sisälsi 0,5 g PtO_2:a, hydrattiin kaksi päivää 413,7 kPa:ssa (60 psi) ja sen jälkeen suodatettiin Celite'n läpi ja konsentroitiin 9 g:ksi kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine puhdistettiin HPLC:lla (piidioksidi, 20 % metanoli etyyliasetaatissa), jolloin saatiin 4 g kiinteää ainetta. Tämä yhdistettiin 1 g:n kanssa tuotetta, joka oli saatu edellisestä pelkistyksestä ja puhdistettiin taas HPLC:lla (piioksidi, 20 % metanoli etyyliasetaatissa), jolloin saatiin 5 g kiinteää ainetta, sp. 210 - 212°. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin 4 g kiinteää ainetta, sp. 212 - 214°.

Analyysi:

Laskettu $C_{15}H_{16}N_4O$:lle	67,15 % C	6,01 % H	20,88 % N
Saatu:	66,84 % C	5,95 % H	20,80 % N

Esimerkki 17

4-[(1H-indol-5-yyli)oksi]-3-pyridiiniamiini

10 % Pd/C:n lietteeseen (1,0 g) 10 ml:ssa etanolia lisättiin 5-[(3-nitro-4-pyridinyyli)oksi]-1H-indolia (3,7 g) 240 ml:ssa etanolia ja tätä ravisteltiin Parr'n laitteessa 1 tunti. Seos suodatettiin ja suodos konsentroitiin, jolloin saatiin öljyä (3,1 g), jota eluoitiin etyyliasetaatilla piidioksidigeelikolonnissa HPLC:lla. Halutut fraktiot konsentroitiin öljyksi, joka kiinteytyi seisotettaessa, jolloin sitä saatiin 2,6 g, sp. 155 - 157 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{11}N_3O$:lle	69,32 % C	4,92 % H	18,65 % N
Saatu:	69,13 % C	4,94 % H	18,46 % N

Esimerkki 18

N^3-(indan-5-yyli)-3,4-pyridiinidiamiini

N-(indan-5-yyli)-4-nitro-3-pyridiiniamiini-1-oksidin (10 g) liuosta 250 ml:ssa etanolia, joka sisälsi 0,4 g PtO_2:a, hydrattiin 413,7 kPa:ssa (60 psi) 24 tuntia ja sen jälkeen suodatettiin Celite'n läpi ja konsentroitiin 10 g:ksi öljyä. Tämä öljy puhdistettiin liekkikromatografialla (piidioksidi, 5 % metanoli etyyliasetaatissa), jolloin saatiin 8,3 g paksua öljyä. Tämä öljy kiteytettiin dietyylieetterissä, jolloin saatiin 5,5 g kiinteää ainetta, sp. 109 - 110°.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{15}N_3$:lle 74,64 % C 6,71 % H 18,65 % N

Saatu: 74,81 % C 6,72 % H 18,71 % N

Esimerkki 19

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-5-amiini

N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-5-amiini, N^5-oksidin (7 g) suspensiota 250 ml:ssa etanolia, joka sisälsi 0,5 g platinaoksidia, hydrattiin 413,7 kPa:ssa (60 psi) kuusikymmentä tuntia ja sen jälkeen suodatettiin Celite'n läpi ja konsentroitiin 3,3 g:ksi kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine puhdistettiin HPLC:lla (piidioksidi, 25 % metanoli dikloorimetaanissa), jolloin saatiin 2,1 g kiinteää ainetta. Tämä kiinteä aine kiteytettiin uudelleen kahdesti asetonitriilistä, jolloin saatiin 1,5 g kiteitä, sp. 198 - 199°.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{11}N_5$:lle 63,98 % C 4,92 % H 31,10 % N

Saatu: 63,66 % C 4,88 % H 30,94 % N

Esimerkki 20

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini, N^7-oksidi

250 ml:aan etanolia 500 ml:n Parr'n hydrauspullossa lisättiinN-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini, N^7-oksidia (5,0 g) ja 0,4 g PtO_2:a. Ympäristön lämpötilassa

kahdenkymmenenkahden tunnin ravistelun jälkeen 344,75 kPa:ssa (50 psi) vetyä seos suodatettiin ja konsentroitiin vaahdoksi, 4,8 g.

Tätä vaahtoa eluoitiin piidioksidigeelikolonnissa 30 % metanoli/DCM:lla HPLC:lla. Halutut fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin kiinteäksi aineeksi, 2,8 g, sp. > 250 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{12}N_{14}O$:lle 64,99 % C 5,03 % H 23,32 % N

Saatu: 64,57 % C 5,12 % H 22,78 % N

Esimerkki 21

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini

250 ml:aan etanolia 500 ml:n Parr'n hydrauspullossa lisättiin N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-7-amiini, N^7-oksidia (2,8 g) ja 0,3 g PtO_2:a. Seosta ravistettiin ympäristön lämpötilassa 344,75 kPa:ssa (50 psi) vetyä tunnin ajan ja sen jälkeen suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi (2,7 g). Tätä öljyä eluoitiin piidioksidigeelikolonnissa 30 % metanoli/DCM:lla HPLC:lla. Halutut fraktiot yhdistettiin ja konsentroitiin kiinteäksi aineeksi, 2,1 g, sp. 68 - 70 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{12}N_4$:lle 69,62 % C 5,40 % H 24,98 % N

Saatu: 68,98 % C 5,48 % H 24,79 % N

Esimerkki 22

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-6-amiini

PtO_2:iin (0,3 g) 10 ml:ssa etanolia lisättiin N-(4-nitro-2-pyridinyyli)-1H-indatsoli-6-amiini, N^6-oksidia (2,0 g) 240 ml:ssa etanolia ja tätä hydrattiin Parr'n laitteessa 413,7 kPa:ssa (60 psi) 20 tuntia. Seos suodatettiin ja konsentroitiin öljyksi (2,1 g). Tätä ainetta eluoitiin 20 % metanoli/DCM:lla piidioksidigeelikolonnissa HPLC:lla. Halutut fraktiot konsentroitiin kiinteäksi aineeksi (0,7 g), joka kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin kiinteää ainetta 0,5 g, sp. 214 - 216 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{11}N_5$:lle 63,99 % C 4,92 % H 31,09 % N

Saatu: 64,16 % C 4,92 % H 31,23 % N

Esimerkki 23

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2-metyyli-1H-indoli-5-amiini etanolaatti

4-nitro-3-fluoripyridiini N-oksidin (5,4 g) ja 5-amino-2-metyyli-indolin (5,0 g) seosta 100 ml:ssa absoluuttista etanolia, josta oli poistettu kaikki kaasut, sekoitettiin 50 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten jäähdytettiin hitaasti 0 °C:een. Sakka otettiin talteen ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 9,0 g N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-2-metyyli-1H-indoli-5-amiini N^5-oksidia jauheena. Tämä jauhe laitettiin 135 ml:aan isopropanolia ja hydrattiin 50 °C:ssa 3 % platina/hiilellä 344,75 kPa:ssa (50 psi) litiumhydroksidin (0,26 g) läsnäollessa. Suodatuksen ja konsentroinnin jälkeen saatiin 8,0 g kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen 32 ml:sta metanolia, jolloin saatiin 4,9 g kiteitä. Tämä aine atseotropoitiin sitten useita kertoja absoluuttisella etanolilla ja kuivattiin sitten 85 °C:ssa, jolloin saatiin 2,4 g kiteitä, sp. = 96 - 98 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{16}H_{20}N_4O$:lle 67,58 % C 7,09 % H 19,70 % N

Saatu: 67,50 % C 7,05 % H 19,88 % N

Esimerkki 24

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2-metyyli-1H-indoli-5-amiini N^5-oksidi hemihydraatti

4-nitro-3-fluoripyridiini N-oksidin (5,4 g) ja 5-amino-2-metyyli-indolin (5,0 g) seosta 100 ml:ssa absoluuttista etanolia, josta oli poistettu kaikki kaasut, sekoitettiin 50 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten jäähdytettiin hitaasti 0 °C:een. Sakka otettiin talteen ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 8,2 g N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-2-metyyli-1H-indoli-5-amiini N^5-oksidia jauheena.

Tämä jauhe laitettiin 255 ml:aan absoluuttista etanolia ja hydrattiin huoneen lämpötilassa 3 % platina/hiilellä 344,75 kPa:ssa (50 psi). Suodatuksen ja konsentroinnin jälkeen saatiin 6,4 g kiinteää ainetta, joka puhdistettiin HPLC:llä (7:3 dikloorimetaani/metanoli), jolloin saatiin 3,0 g jauhetta, joka kiteytettiin uudelleen metanoli/eetteristä, jolloin saatiin 1,8 g kiteitä, sp. 178 - 180 (kaasun kehittymisen kanssa).

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{14}N_4O \cdot 0,5H_2O$:lle 63,06 % C 5,74 % H 21,24 % N

Saatu: 63,70 % C 5,85 % H 20,84 % N

Esimerkki 25

N-(4-amino-3-pyridinyyli)-2,3-dimetyyli-1H-indoli-5-amiini etanolaatti

4-nitro-3-fluoripyridiini N-oksidin (4,2 g) ja 5-amino-2,3-dimetyyli-indolin (4,2 g) seosta 100 ml:ssa absoluuttista etanolia, josta oli poistettu kaikki kaasut, sekoitettiin 50 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten jäähdytettiin hitaasti 0 °C:een. Sakka otettiin talteen ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 7,3 g N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-2,3-dimetyyli-1H-indoli-5-amiini N^5-oksidia jauheena. Tämä jauhe laitettiin 225 ml:aan isopropanolia ja hydrattiin 50 °C:ssa 3 % platina/hiilellä 344,75 kPa:ssa (50 psi) litiumhydroksidin (0,21 g) läsnäollessa. Suodatuksen ja konsentroinnin jälkeen saatiin 4,7 g kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen kahdesti metanolista, jolloin saatiin 2,4 g kiteitä. Tämä aine atseotropoitiin sitten useita kertoja absoluuttisella etanolilla ja kuivattiin 85 °C:ssa, jolloin saatiin 1,4 g kiteitä, sp. = 112 - 115 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{17}H_{22}N_4O$:lle 68,43 % C 7,43 % H 18,78 % N

Saatu: 68,31 % C 7,50 % H 18,61 % N

Esimerkki 26

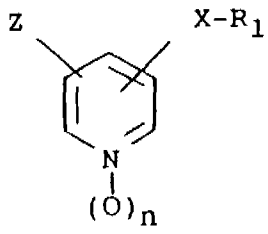
N-(4-amino-3-pyridinyyli)-7-kloori-2,3-dimetyyli-1H-indoli-5-amiini

4-nitro-3-fluoripyridiini N-oksidin (1,2 g) ja 5-amino-7-kloori-2,3-dimetyyli-indolin (1,4 g) seosta absoluuttisessa etanolissa, josta oli poistettu kaikki kaasut, sekoitettiin 50 °C:ssa 30 minuuttia ja sen jälkeen jäähdytettiin hitaasti 0 °C:een. Sakka otettiin talteen ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 2,37 g N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-7-kloori-2,3-dimetyyli-1H-indoli-5-amiini N^5-oksidia jauheena.

Tämä jauhe lisättiin osissa titaanijauheen lietteeseen, joka oli valmistettu 2,28 g:sta titaanitetrakloridia ja 0,45 g:sta litiumaluminiumhydridiä, tetrahydrofuraanissa 0 °C:ssa. Reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin neljä tuntia. Reaktioseos viilennettiin laimealla ammoniumhydroksidilla ja uutettiin kloroformiin. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin kiinteää ainetta, joka puhdistettiin liekkikromatografialla, jolloin saatiin 1,2 g jauhetta, sp. 108 - 110 °C.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen



jossa

n on 0 tai 1;

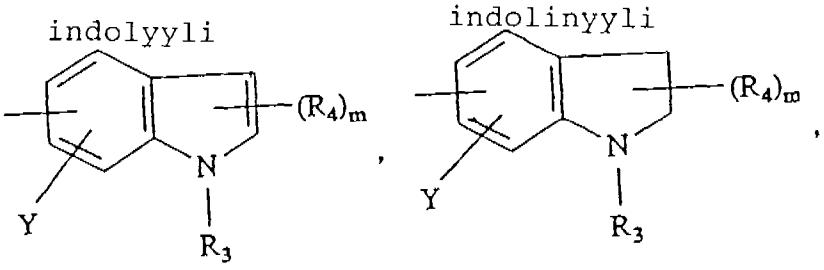
X on tai NR_2, ja R_2 on vety, alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli;

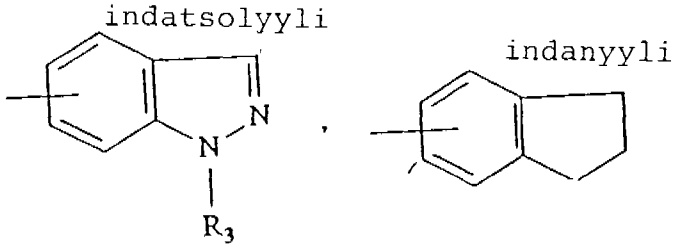
Z on NO_2 tai NHR;

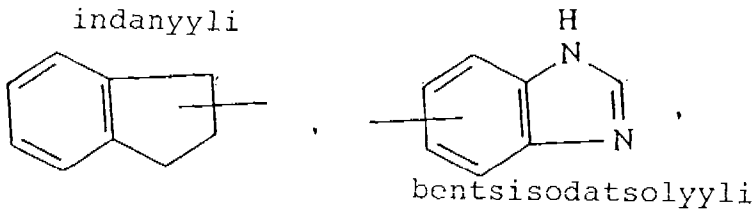
jossa

R on vety, alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli; ja

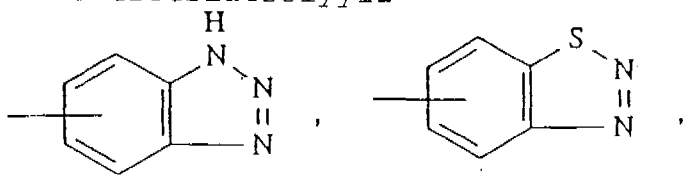
R_1 on



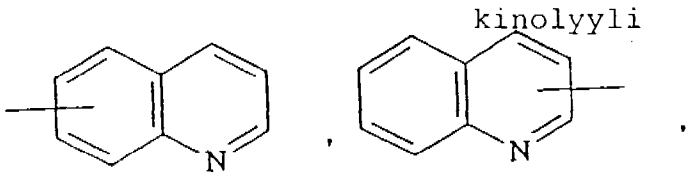




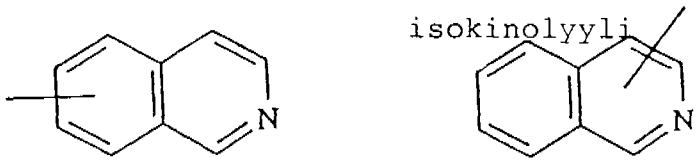
bentsotriatsolyyli



kinolyyli

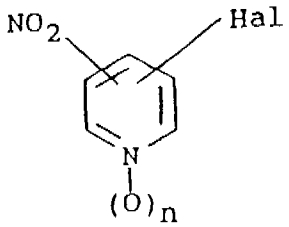


isokinolyyli



jossa R_3 on vety, alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli; m on 1 tai 2; kukin R_4 on toisista riippumatta vety tai alempi alkyyli; ja Y on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkyyli tai trifluorimetyyli; tai sen farmaseuttisesti hyväksytyn happaman suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) annetaan kaavan III mukaisen yhdisteen



(III)

jossa Hal on F tai Cl ja n on kuten edellä on määritelty, reagoida kaavan R_1-OH tai R_1-OM mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_1 on kuten edellä on määritelty ja M on Li, Na tai K, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja n ovat kuten on määritelty, X on O ja Z on NO_2, tai

b) antamalla kaavan III mukaisen yhdisteen reagoida R_1-NH_2:n kanssa, jossa R_1 on kuten edellä on määritelty,

jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja n ovat kuten on määritelty, X on NH ja Z on NO_2,

c) vaihtoehtoisesti annetaan kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_1 ja n ovat kuten edellä on määritelty, X on NH ja Z on NO_2, reagoida kaavan R_2-Hal mukaisen yhdisteen kanssa, jossa Hal on Cl tai Br ja R_2 on alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja n ovat kuten on määritelty, X on NR_2, ja R_2 on kuten on määritelty ja Z on NO_2,

d) vaihtoehtoisesti hydrataan selektiivisesti kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja X ovat kuten edellä on määritelty, n on 1 ja Z on NO_2, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja X ovat kuten on määritelty, n on 1 ja Z on NH_2, tai

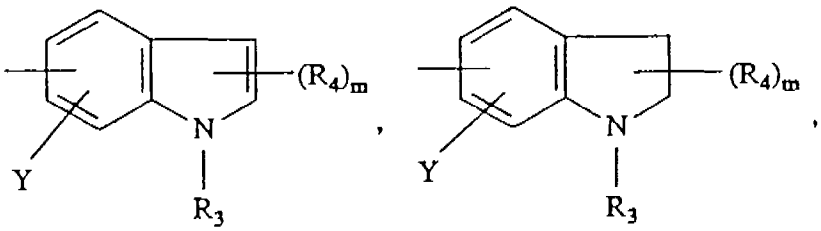
e) vaihtoehtoisesti katalyyttisesti hydrataan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja X ovat kuten edellä on määritelty, n on 1 ja Z on NO_2, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X ja R_1 ovat kuten on määritelty, n on 0 ja Z on NH_2,

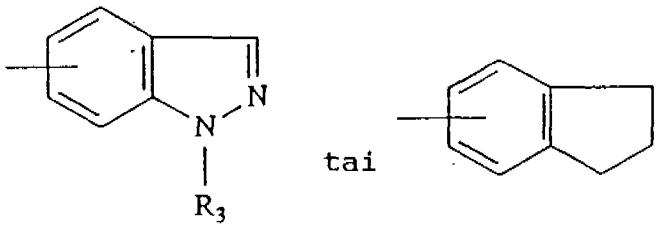
f) vaihtoehtoisesti annetaan kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa X, R_1 ja n ovat kuten edellä on määritelty ja Z on NH_2, reagoidan kaavan R-Hal mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R on alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli tai alempi alkyylikarbonyyli ja Hal on Br tai Cl, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa X, R_1 ja n ovat kuten on määritelty ja Z on NHR, jossa R on kuten on määritelty,

g) vaihtoehtoisesti pelkistämällä kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja X ovat kuten edellä on määritelty, n on 1 ja Z on NO_2, titaani(Ø)reagenssilla, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 ja X ovat kuten on määritelty, n on 0 ja Z on NH_2.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että X on O tai NH ja Z on NO_2 tai NH_2.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on





jossa Y on vety tai halogeeni, ja R_3, R_4 ja ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritelty.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Y on vety tai kloori, R_3 on vety, metyyli tai asetyyli ja R_4 on vety tai metyyli.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n on Ø ja Z on NH_2.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-(4-amino-3-pyridinyyli)-1H-indoli-5-amiini tai sen farmaseuttisesti hyväksytty happoadditiosuola.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 3-[(1H-indol-5-yyli)-oksi]-4-pyridiiniamiini tai sen farmaseuttisesti hyväksytty happoadditiosuola.

8. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n on 1 ja Z on NO_2.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N-(4-nitro-3-pyridinyyli)-1H-indatsoli-5-amiini, N^5-oksidia.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö lääkkeen valmistamisessa, joka lääke on tehokas ihosairauksia vastaan.