(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 933697 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 933697

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D401/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.02.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.08.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **23.08.1993**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **21.02.1992 PCT/EP1992/000371**

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

25.02.1991 GB 9103862

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Glaxo Group Limited,** 980 Great West Road, BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9GS, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Oxford, Alexander William,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
2 •**Whitehead, John William Frank,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)
3 •**Knight, John,** United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

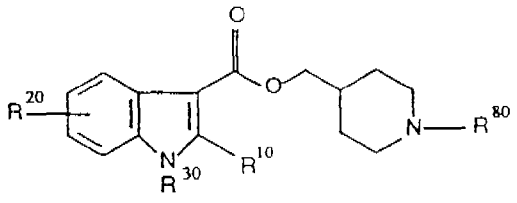
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
3-Piperidinyylimetyylikarboksylaattisubstituoidut indolit

3-Piperidinylmetylkarboxylatsubstituerade indoler

3-Piperidinyylimetyylikarboksylaattisubstituoidut indolit. - 3-Piperidinylmetylkarboxylatsubstituerade indoler.

Tämä keksintö koskee indolijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden lääketieteellistä käyttöä.

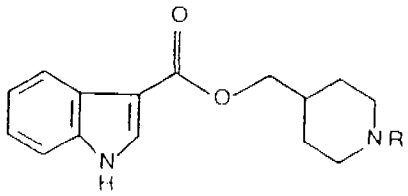
GB-patenttijulkaisussa 2152049 kuvataan mm. yhdisteet, joilla on kaava



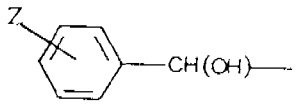
jossa
R^{1o} ja R^{2o} ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, C_{1-4}-alkyyli, C_{1-4}-alkoksi, hydroksi, amino, C_{1-4}-alkyyliamino, diC_{1-4}-alkyyliamino, merkapto tai C_{1-4}-alkyylitio;
R^{3o} on vety, C_{1-4}-alkyyli, C_{3-5}-alkenyyli, aryyli tai aralkyyli; ja R^{8o} on vety, C_{1-7}-alkyyli, C_{3-5}-alkenyyli tai bentsyyli.

Näillä yhdisteillä mainitaan olevan serotoniini M-reseptorian-tagonistista aktiivisuutta.

EP-patenttijulkaisussa 229391 kuvataan mm. yhdisteet, joilla on kaava



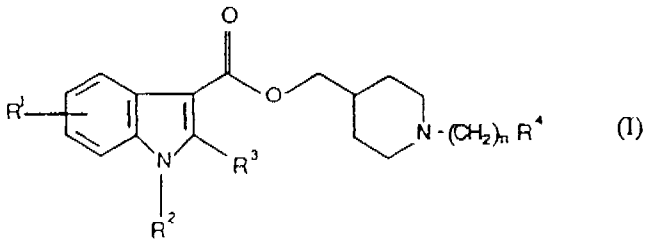
jossa
R on vety, alempi alkyyli, mahdollisesti substituoitu bentsyyli, mahdollisesti substituoitu bentsoyyli, pyridyyli, 2-hydroksietyyli, pyridyylimetyyli tai



jossa Z on halogeeni, joilla yhdisteillä väitetään olevan käyttöä dementioiden ja aivoverisuonisairauksien jälkitilojen ehkäisyssä.

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, jotka ovat voimakkaita ja spesifisiä 5-hydroksitryptamiinin (5-HT; serotoniini) antagonisteja.

Siten tämä keksintö aikaansaa kaavan I mukaisen indolijohdannaisen:



(I)

jossa R^1 on vety tai halogeeniatomi tai C_{1-6}-alkyyli-, C_{1-6}-alkoksi- tai hydroksiryhmä;
R^2 on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyli-, $-CH_2C_{2-5}$-alkenyyli- tai

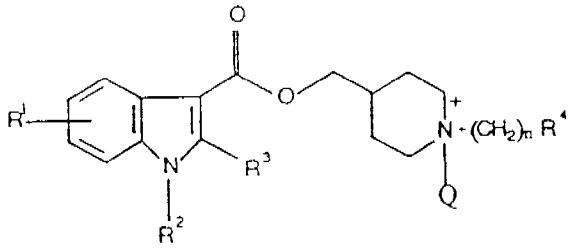
$-CH_2C_{2-5}$-alkynyyliryhmä;
R^3 on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyli- tai C_{1-6}-alkoksiryhmä;
n on 2 tai 3;
R^4 on syaani, hydroksyyli, C_{1-6}-alkoksi, fenoksi, $C(O)C_{1-6}$-alkyyli, $C(O)C_6H_5$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-SO_2NR^5R^6$ tai $-NR^5SO_2R^6$ (jolloin kumpikin ryhmistä R^5 ja R^6 on toisesta riippumatta vetyatomi, C_{1-6}-alkyyli- tai fenyyliryhmä);
ja sen kvaternääriset ammoniumjohdannaiset, piperidiini-N-oksidit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat mm. happoadditiosuolat, jotka on muodostettu farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, esimerkiksi hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, alkyyli- tai aryylisulfonaatit (esimerkiksi metaanisulfonaatit tai p-tolueenisulfonaatit), fosfaatit, asetaatit, sitraatit, sukkinaatit, tartraatit, fumaraatit ja maleaatit.

Muut hapot kuten oksaalihappo, vaikkakaan ne eivät itse ole farmaseuttisesti hyväksyttäviä, voivat olla käyttökelpoisia valmistettaessa suoloja, jotka ovat käyttökelpoisia välituotteina keksinnön mukaisten yhdisteiden ja niidden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen saamiseksi. Solvaatit voivat olla esimerkiksi hydraatteja.

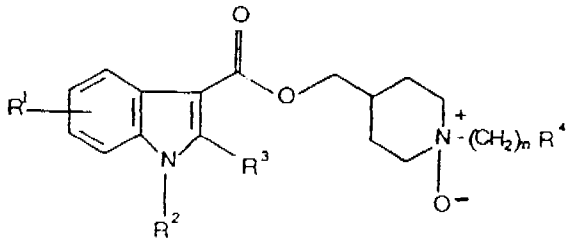
Tämän jälkeen olevat viittaukset keksinnön mukaiseen yhdisteeseen sisältävät sekä kaavan I mukaiset yhdisteet että niiden kvaternääriset ammoniumjohdannaiset, piperidiini-N-oksidit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävien solvaattien kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden kvaternääriset ammoniumjohdannaiset ovat yhdisteitä, joilla on kaava



jossa Q on C_{1-6}-alkyyli (esimerkiksi metyyli).

Kaavan I mukaisten yhdisteiden piperidiini-N-oksidit ovat yhdisteitä, joilla on kaava



Keksintöön kuuluvat kaikki yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden optiset isomeerit ja niiden seokset, mukaan lukien niiden raseemiset seokset, ja kaikki kaavan I mukaisten yhdisteiden geometriset isomeerit.

Yleiseen kaavaan I viitaten C_{1-6}-alkyyliryhmä voi olla suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, esimerkiksi metyyli, etyyli, propyyli, prop-2-yyli, butyyli, but-2-yyli, 2-metyyli-prop-2-yyli, pentyyli, pent-3-yyli tai heksyyli. $-CH_2C_{2-5}$-alkynyyliryhmä voi olla esimerkiksi prop-2-ynyyliryhmä. Kun R^1 on halogeeniatomi, tämä voi olla esimerkiksi fluori-, kloori-, bromi- tai jodiatomi. R^1 voi olla kiinnittynyt indolirenkaan joko 4-, 5-, 6- tai 7- (esimerkiksi 4-, 5- tai 7-, edullisemmin 5- tai 7-, edullisimmin 5-)asemaan.

Eräs edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^4 on ryhmä, joka on syaani, C_{1-6}-alkoksi, fenoksi, $C(O)C_{1-6}$-alkyyli, $C(O)C_6H_5$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-SO_2NR^5R^6$ tai $-NR^5SO_2R^6$ (jossa kumpikin ryhmistä R^5 ja R^6 on toisistaan riippumatta vetyatomi, C_{1-6}-alkyyli- tai fenyyliryhmä);

Eräs toinen edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^4 on ryhmä -CN, hydroksi, $-C_{1-6}$-alkoksi (esimerkiksi metoksi), $-CONR^5R^6$ (esimerkiksi $CONH_2$), $-NR^5COR^6$ (esimerkiksi NHCOMe), $-SO_2NR^5R^6$ (esimerkiksi SO_2NHMe) tai $-NR^5SO_2R^6$ (esimerkiksi $NHSO_2Me$ tai $NHSO_2Ph$).

Eräs toinen edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^4 on ryhmä -CN, $-C_{1-6}$-alkoksi (esimerkiksi metoksi), $-CONR^5R^6$ (esimerkiksi $CONH_2$), $-NR^5COR^6$ (esimerkiksi NHCOMe), $-SO_2NR^5R^6$ (esimerkiksi SO_2NHMe) tai $-NR^5SO_2R^6$ (esimerkiksi $NHSO_2Me$ tai $NHSO_2Ph$).

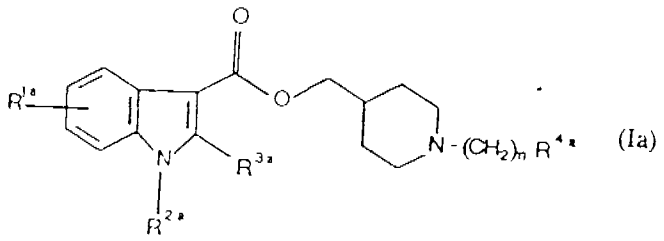
Eräs edelleen edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^1 on vetyatomi, halogeeni(-, esimerkiksi fluori)-atomi tai C_{1-6}-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä. Lisäksi kun R^1 on halogeeni(-, esimerkiksi fluori)atomi tai C_{1-6}-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä, tämä on edullisesti liittynyt indolirenkaan 5- tai 7-asemaan (esimerkiksi 5-asemaan).

Eräs toinen edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^2 on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä.

Edelleen eräs edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^3 on vetyatomi tai C_{1-6}-alkoksi(-, esimerkiksi metoksi)ryhmä.

Eräs toinen edullinen kaavan I mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa n on 2.

Eräässä edullisessa näkökannassa tämä keksintö aikaansaa kaavan Ia mukaiset yhdisteet



(Ia)

jossa
R^{1a} on vety- tai halogeeniatomi tai C_{1-6}-alkyyli- tai C_{1-6}-alkoksiryhmä;
R^{2a} on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyliryhmä;
R^{3a} on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyli- tai C_{1-6}-alkoksiryhmä;
n on 2 tai 3;
R^{4a} on ryhmä CN, $-C_{1-6}$-alkoksi, $-C(O)C_{1-6}$-alkyyli, $-CONR^{5a}R^{6a}$, $-NR^{5a}CO^{6a}$, $-SO_2NR^{5a}R^{6a}$ tai $-NR^{5a}SO_2R^{6a}$ (jolloin kumpikin ryhmistä R^{5a} ja R^{6a} on toisistaan riippumatta vetyatomi, tai C_{1-6}-alkyyliryhmä); ja niiden kvaternääriset ammoniumjohdannaiset, piperidiini-N-oksidit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

Eräs edullinen kaavan Ia mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^{1a} on liittynyt indolirenkaan 4-, 5- tai 7- (esimerkiksi 5- tai 7-, edullisimmin 5-)asemaan.

Eräs edelleen edullinen kaavan Ia mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^{1a} on vety- tai halogeeni(-, esimerkiksi fluori)-atomi tai C_{1-6}-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä. Lisäksi kun R^{1a} on halogeeni(-, esimekriksi fluori)atomi tai C_{1-6}-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä, niin tämä on edullisesti liittynyt indolirenkaan 5- tai 6-asemaan (esimerkiksi 5-asemaan).

Edelleen eräs kaavan Ia mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^{2a} on vetyatomi tai metyyliryhmä.

Vielä eräs edullinen kaavan Ia mukaisten yhdisteiden luokka on se, jossa R^{3a} on vetyatomi tai C_{1-6}-alkoksi(-, esimerkiksi metoksi)ryhmä.

Edelleen eräs kaavan Ia mukaisten yhdisteiden edullinen luokka on se, jossa n on 2.

Eräs toinen kaavan Ia mukaisten yhdisteiden edullinen luokka on se, jossa R^{4a} on ryhmä CN, $-C_{1-6}$-alkoksi (esimerkiksi metoksi), $-CONR^{5a}R^{6a}$ (esimerkiksi $CONH_2$), $-NR^{5a}COR^{6a}$ (esimerkiksi NHCOMe), $-SO_2NR^{5a}R^{6a}$ (esimerkiksi SO_2NHMe) tai $-NR^{5a}SO_2R^{6a}$ (esimerkiksi $NHSO_2Me$ tai $NHSO_2Ph$).

Eräs edullinen kaavan Ia mukaisten yhdisteiden ryhmä on se, jossa R^{1a} on vety- tai halogeeni(-, esimerkiksi fluori)atomi tai C_{1-6}-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä (esimerkiksi fluoriatomi tai metyyliryhmä indolirenkaan 5-asemassa), R^{2a} on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä, R^{3a} on vetyatomi tai C_{1-6}-alkoksi(-, esimerkiksi metoksi)ryhmä, n on 2 ja R^{4a} on ryhmä $-SO_2NR^{5a}R^{6a}$ (esimerkiksi SO_2NHMe) tai $NR^{5a}SO_2R^{6a}$ (esimerkiksi $NHSO_2Me$ tai $NHSO_2Ph$).

Erityisiä keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:
[1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-(2-hydroksietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-(metyyliamino)sulfonyyli]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-(2-metoksietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;

[1-(3-amino-3-oksopropyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-(2-syaanietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-(asetyyliamino)etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[3-[(metyylisulfonyyli)amino]propyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-fluori-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(fenyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-fluori-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-5-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[metyyli(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti-N-oksidi;
1-metyyli-4-[[[(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)karbonyyli]oksi]metyyli]-1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]piperidiniumjodidi;

4-[[[(2-metoksi-1H-indol-3-yyli)karbonyyli]oksi]metyyli]-1-metyyli-1-2-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]piperidiniumjodidi; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, erityismmin hydrokloridi-, metaanisulfonaatti- ja maleaattisuolat, ja solvaatit.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat 5-HT-antagonisteja sekä in vitro että in vivo, ja siten niillä on käyttöä 5-HT:n välittämien tilojen hoidossa.

Erityisesti keksinnön mukaiset yhdisteet estävät 5-HT:n indusoimaa marsun paksusuolen supistusta (oleellisesti yleismenettelytavalla, joka kuvataan julkaisuissa: C.J. Elswood et al., Br.J.Pharmac., 1990, 100, (Proc.Suppl.) s. 485; ja Eur.J.Pharmac., 1991, 196, 149-155 ondasetronin ja metysergidin läsnä ollessa) ja 5-HT:n indusoimaa eritystä rotan paksusuolessa (tavalla, joka kuvataan julkaisussa: K T Bunce et al.; Br.J. Pharmac., 1991, 102, 811-816), ja ovat siten käyttökelpoisia hoidettaessa 5-HT:n välittämiä sairauksia, joissa on ruoansulatuskanavan toiminnan häiriötä. Tiloja, joihin liittyy suoliston toiminnan häiriötä, ovat esimerkiksi ärtyvän suolen oireyhtymä ja siihen liittyvä kipu, liiallinen ruoansulatuskanavan eritys ja/tai ripuli, esimerkiksi ripuli, joka liittyy liialliseen ruaonaulatuskanavan erityksseen, kolerainfektio ja karsinoidioireyhtymä. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia myös oksetuksen hoidossa.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden on osoitettu olevan 5-HT_4-antagonisteja in vitro osoitettuna niiden kyvyllä estää 5-HT-indusoitua rotan ruokatorvipreparaatin relaksaatiota (oleellisesti yleisellä menettelytavalla, joka kuvataan julkaisuissa: J J Reeves et al., Br. J. Pharmac., 1989, 98 (Proc.Suppl.), s. 800; ja 1991, 103, 1067-1072) ja siten niillä on käyttöä hoidettaessa tiloja, jotka voivat parantaa tällaisten reseptorien antagonialla. 5-HT_4-reseptoreja on löydetty esimerkiksi nisäk-

käiden, mukaan lukien ihmisen ruoansulatus- ja virtsateistä, aivoista ja sydänverisuonijärjestelmästä, ja siten niiden uskotaan liittyvän tiloihin, joihin liittyy ruoansulatuskanavan ja virtsateiden (esimerkiksi virtsanpidätyskyvyttömyys), sydänverisuonijärjestelmän ja keskushermoston häiriöitä.

Siten keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla käyttökelpoisia myös hoidettaessa liikehäiriöitä (esimerkiksi parkinsonismia), psykooseja kuten skitsofrenia, mania, dementia ja muut tajunnan häiriöt, esimerkiksi Alzheimerin tauti; depressiota; ja lääkkeistä ja väärinkäytön kohteena olevista aineista riippuvuutta.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden on osoitettu olevan aktiivisia rotan sosiaalisen vuorovaikutuksen testissä, joka on kuvattu julkaisussa: B J Jones et al.; Br J Pharmac., 1988, 93, 985-93, ja siten niillä on käyttöä ahdistuneisuuden hoidossa.

Sen vuoksi keksintö aikaansaa edelleen eräässä näkökannassa kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen kvaternäärisen ammoniumjohdannaisen, piperidiini-N-oksidin tai farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin käytettäväksi terapiassa, erityisesti ihmislääketieteessä. Ymmärretään, että käyttö terapiassa käsittää keksinnön mukaisen yhdisteen käytön aktiivisena terapeuttisena aineena, muttei välttämättä rajoitu siihen.

Keksinnön edelleen eräässä näkökannassa aikaansaadaan myös kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen kvaternäärisen ammoniumjohdannaisen, piperidiini-N-oksidin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai solvaatin käyttö valmistettaessa lääkettä käytettäväksi hoidettaessa tiloja, joita 5-hydroksitryptamiini välittää, erityisesti tiloja, jotka voidaan parantaa 5-HT_4-reseptorien antagonialla.

Eräässä vaihtoehtoisessa - tai lisänäkökannassa aikaansadaan menetelmä nisäkkään, mukaan lukien ihmisen hoitamiseksi, jossa

menetelmässä annetaan tehokas määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen kvaternääristä ammoniumjohdannaista, piperidiini-N-oksidia tai farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia erityisesti hoidettaessa 5-hydroksitryptamiinin välittämiä tiloja, erityiesti tiloja, jotka voidaan parantaa 5-HT_4-reseptorien antagonialla.

Ymmärretään, että viittauksen hoitoon on tarkoitettu sisältämään ennaltaeston, samoin kuin määritettyjen oireiden parantamisen. Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa raakakemikaalina, mutta edullisesti aktiivinen valmistusaine esitellään farmaseuttisena formulaationa.

Niinpä keksintö aikaansaa myös farmaseuttisen koostumuksen, joka sisältää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen kvaternääristä ammoniumjohdannaista, piperidiini-N-oksidia tai farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai solvaattia ja on formuloitu annettavaksi mitä hyvänsä tavanomaista reittiä. Tällaiset koostumukset ovat edullisesti muodossa, joka soveltuu käyttöön lääketieteessä, erityisesti ihmislääketieteessä, ja voidaan mukavasti formuloida tavanomaisella tavalla farmaseuttisesti hyväksyttäviä väliaineita käyttäen.

Siten keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida oraaliseen, bukkaaliseen, parenteraaliseen, paikalliseen, siirre- tai rektaaliseen antoon tai muotoon, joka soveltuu annettavaksi inhalaatiolla tai insufflaatiolla (joko suun tai nenän kautta).

Oraaliseen antoon farmaseuttiset koostumukset voivat olla esimerkiksi tablettien, tai kapselien muodossa, jotka on valmistettu tavanomaisilla tavoilla farmaseuttisesti hyväksyttävien täyteaineiden kuten sideaineiden (esimerkiksi esihyytelöidyn maissitärkkelyksen, polyvinyylipyrrolidonin tai hydroksipropyylimetyyliselluloosan); täyteaineiden (esiemrkiksi laktoosin, mikrokiteisen selluloosan tai kalsiumvetyfosfaatin); voiteluai-

neiden (esimerkiksi magnesiumstearaatin, talkin tai silikageelin); hajoamista edistävien aineiden (esimerkiksi perunatärkkelyksen tai natriumtärkkelysglykollaatin); tai kostutusaineiden (esimerkiksi natriumlauryylisulfaatin) kanssa. Tabletit voidaan päällystää tekniikan tasolla hyvin tunnetuilla menetelmillä. Oraaliseen antoon tarkoitetut nestevalmisteet voivat olla esimerkiksi liuosten, siirappien tai suspensioiden muodossa, tai ne voidaan esitellä kuivana tuotteena muodostettavaksi vedellä tai muulla sopivalla väliaineella ennen käyttöä. Tällaiset nestevalmisteet voidaan valmistaa tavanomaisella tavalla farmaseuttisesti hyväksyttävien lisäaineiden kanssa kuten suspendoimisaineiden (esimerkiksi sorbitolisiirapin, selluloosajohdannaisten tai hydrogenoitujen syötävien rasvojen); emulgoimisaineiden (esimerkiksi lesitiinin tai akaasian); vedettömien väliaineiden (esimerkiksi manteliöljyn, öljyesterien, etyylialkoholin tai fraktioitujen kasvisöljyjen); ja säilöntäaineiden (esimerkiksi metyyli- tai propyyli-p-hydroksibentsoaattien tai sorbiinihapon). Valmisteet voivat myös sisältää puskurisuoloja, aromi-, väri- ja makeutusaineita, mikäli sopivaa.

Oraaliseen antoon tarkoitetut valmisteet voivat olla tavalliseen tapaan formuloitujen tablettien tai pastillien muodossa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida parenteraaliseen antoon bolusinjektiolla tai jatkuvalla infuusiolla. Injektioon tarkoitetut formulaatiot voidaan esittää yksikköannosmuodossa esimerkiksi ampulleissa tai monen annoksen astioissa, joihin on lisätty säilöntäainetta. Koostumukset voivat olla sellaisissa muodoissa kuten suspensiot, liuokset tai emulsiot öljy- tai vesiväliaineissa, ja ne voivat sisältää formulointiaineita kuten suspendoimis-, stabilointi- ja/tai dispergoimisaineita. Vaihtoehtoisesti aktiivinen valmistusaine voi olla jauhemuodossa muodostettavaksi ennen käyttöä sopivalla väliaineella, esimerkiksi steriilillä pyrogeenittömällä vedellä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan myös formuloida rektaalisiksi koostumuksiksi kuten peräpuikoiksi tai retentioperäruiskeeksi, jotka esimerkiksi sisältävät tavanomaisia peräpuikkoperusaineita kuten kaakaovoi tai muut glyseridit.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan myös formuloida varastovalmisteiksi. Tällaiset pitkään vaikuttavat formulaatiot voidaan antaa siirteellä (esimewerkiksi ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti) tai lihaksensisäisellä injektiolla. Siten keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan esimerkiksi formuloida sopivilla polymeeri- tai hydrofobisilla materiaaleilla (esimerkiksi emulsioksi hyväksyttävässä öljyssä) tai ioninvaihtohartseilla, tai niukkaliukoisiksi johdannaisiksi, esimerkiksi niukkaliukoiseksi suolaksi.

Intranasaaliseen - ja keuhkoon antoon keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida liuoksiksi tai suspensioiksi annettavaksi sopivan mitatun - tai yksikköannoksen laitteen kautta tai vaihtoehtoisesti jauheseoksena sopivan väliaineen kanssa annettavaksi sopivaa vapautuslaitetta käyttäen.

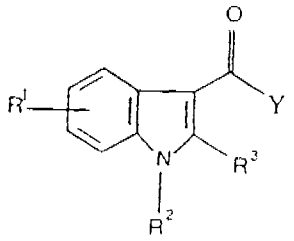
Paikallista ja ihon kautta tapahtuvaa antoa varten keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida liuoksiksi, suspensioiksi, voiteiksi tai pesunesteiksi ja sisällyttää järjestelmiin, jotka aikaansaavat kontrolloidun vapautumisen.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden ehdotettu annos ihmiselle (kehonpainoltaan noin 70 kg) on 1 - 100 mg aktiivista valmistusainetta/yksikköannos ilmaistuna vapaan emäksen painoana, joka voitaisiin antaa esimerkiksi 1 - 4 kertaa päivässä. Ymmärretään, että voi olla välttämätöntä tehdä annosteluun rutiininomaisia vaihteluita, riippuen potilaan iästä ja tilasta, ja täsmällinen annos on viime kädessä hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin harkinnassa. Annos riippuu myös antoreitistä.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan, haluttaessa, antaa yhdistelmänä yhden tai usean terapeuttisen aineen kanssa ja formuloida annettavaksi mitä hyvänsä reittiä tavanomaisella tavalla. Ammattimiehet saavat helposti selville sopivat annokset.

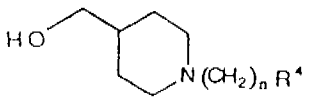
Kaavan I muakiset yhdisteet ja niiden kvaternääriset ammoniumjohdannaiset, piperidiini-N-oksidit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit vioidaan valmistaa tämän jälkeen pääpiirteittäin esitetyillä yleisillä menetelmillä. Seuraavassa kuvauksessa ryhmät R^1 - R^4 ja n ovat aikaisemmin kaavan I mukaisille yhdisteille määritellyt, ellei muuta mainita.

Ensimmäisen yleisen menetelmän (A) mukaian kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa saattamalla kaavan II mukaisen yhdisteen:



(II)

tai sen suojatun johdannaisen, jossa Y on poistuva atomi tai ryhmä kuten halogeeni(-, esimerkiksi kloori)atomi tai imidatsolidiryhmä tai ryhmä R^7CO_2- (jossa R^7 on alkyyli- tai fluorialkyyliryhmä kuten trifluorimetyyli tai t-butyyli), reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa:

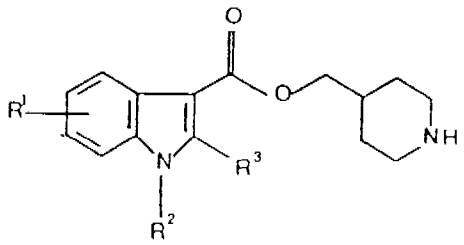


(III)

tai sen alkalimetalli(-, esimerkiksi litium)alkoksidin kanssa, mahdollisesti vahvan hapon kuten metaanisulfonihapon läsnä ollessa.

Reaktio suoritetaan mukavasti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa) tai halogenoidussa hiilivedyssä (esimerkiksi dikloorimetaanissa) lämpötilassa välillä -80°C ja liuottimen refluksointilämpötila.

Erään toisen yleisen menetelmän (B) mukaan kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa alkyloimalla kaavan IV mukaisen yhdisteen:



(IV)

tai sen suojatun johdannaisen, kaavan V mukaisella yhdisteellä:

$$L(CH_2)_nR^4 \qquad (V)$$

jossa L on poistuva atomi tai ryhmä kuten halogeeni(- esimerkiksi bromi- tai jodi)atomi, tai asyylioksi(-, esimerkiksi trifluoriasetyylioksi)- tai sulfonyylioksi(-, esimerkiksi p-tolueenisulfonyylioksi)ryhmä; tai sen suojatulla johdannaisella, emäksen kuten tertiäärisen amiinin (esimerkiksi di-isopropyylietyyliamiinin tai trietyyliamiinin) läsnä ollessa.

Reaktio suoritetaan mukavasti inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten asetonitriilissä, substituoidussa amidissa (esimerkiksi dimetyyliformamidissa) tai aromaattisessa hiilivedyssä (esimerkiksi tolueenissa) korotetussa lämpötilassa, esimerkiksi liuottimen refluksointilämpötilassa.

Erään toisen yleisen menetelmän (C) mukaan kaavan I mukainen yhdiste voidaan muuttaa toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi tavanomaisia tekniikkoja käyttäen.

Siten esimerkiksi kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^3 on C_{1-6}-alkoksi(-, esimerkiksi metoksi)ryhmä, voidaan valmistaa saattamalla kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R^3 on vetyatomi, N-bromisukkinimidin, ja sen jälkeen sopivan alkoholin (esimerkiksi metanolin) kanssa. Reaktio tapahtuu mukavasti sopivassa liuottimessa kuten klooratussa hiilivedyssä (esimerkiksi kloroformissa) ympäristön lämpötilassa.

Lisäksi kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R^2 on vetyatomi, voidaan muuttaa sopivalla alkylointireagenssilla kuten alkyylijodidilla (esimerkiksi metyylijodidilla) toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^2 on C_{1-6}-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä.

Samalla lailla kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R^4 on ryhmä, joka sisältää osan -NH-, voidaan muuttaa toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R^4 sisältää osan -N(C1-6-alkyyli)- (esimerkiksi $-N(CH_3)-$) edellä kuvattua sopivaa alkylointireagenssia käyttämällä. Reaktio tapahtuu mukavasti sopivassa liuottimessa kuten eetterissä (esimerkiksi tetrahydrofuraanissa) ympäristön lämpötilassa ja vahvan emäksen kuten natriumhydridin läsnä ollessa.

Myös kaavan I mukaisten yhdisteiden kvaternääriset ammoniumsuolat voidaan valmistaa saattamalla kaavan I mukaiset ei-kvaternääriset yhdisteet reagoimaan sopivan kvaternääriseksi tekevän aineen kuten Q-L:n (jossa L on edellä määritelty poistava ryhmä, esimerkiksi halogeeni(-, esimerkiksi jodi)atomi ja Q on edellä määritelty) kanssa. Reaktio tapahtuu mukavasti sopivassa liuottimessa kuten kloorattu hiilivety (esimerkiksi kloroformi) ympäristön lämpötilassa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden piperidiini-N-oksidit voidaan valmistaa saattamalla kaavan I mukaisen sopivan piperidiiniyhdisteen reagoimaan sopivan hapetusreagenssin kuten 3-klooriper-

oksibentsoehapon kanssa. Hapetus tapahtuu mukavasti sopivassa liuottimessa kuten halogenoidussa hiilivedyssä (esimerkiksi kloroformissa) ympäristön lämpötilassa.

Olisi ymmärrettävä, että edellä olevissa muutoksissa voi ei-toivottavien sivureaktioiden välttämiseksi olla välttämätöntä tai toivottavaa suojata kaikki kyseisen yhdisteen molekyylissä olevat herkät ryhmät. Voi esimerkiksi olla välttämätöntä suojata indolin typpiatomi, esimerkiksi aryylimetyyli(-, esimerkiksi trityyli)-, alkyyli(-, esimerkiksi t-butyyli)-, alkoksimetyyli(-, esimerkiksi metoksimetyyli)-, asyyli(-, esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli)- tai sulfonyyli(-, esimerkiksi N,N-dimetyyliaminosulfonyyli- tai p-tolueenisulfonyyli)ryhmällä. Kun R^4 on hydroksyyliryhmä, voi olla välttämätöntä suojata hydroksyyliryhmä, esimerkiski aryylimetyyli(-, esimerkiksi bentsyyli- tai trityyli)ryhmällä.

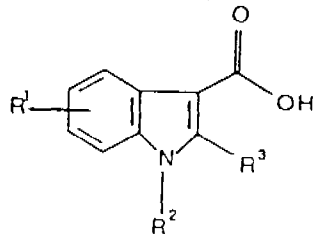
Voi olla välttämätöntä suojata yhdisteet, joissa R^4 sisältää herkän ryhmän kuten amiiniryhmän. Tällaiset ryhmät voidaan suojata esimerkiksi käyttämällä asyyliryhmää (esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli), tai silyyliryhmää (esimerkiksi trimetyylisilyyli).

Siten erään toisen yleisen menetelmän (D) mukaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa poistamalla kaikki suojaryhmät kaavan I mukaisen yhdisteen suojatusta muodosta. Suojauksenpoisto voidaan suorittaa käyttämällä tavanomaisia tekniikkoja, kuten esimerkiksi niitä, jotka kuvataan teoksessa 'Protective Groupos in Organic Synthesis', kirjoittanut T.W. Greene (John Wiley and Sons, 1981).

Esimerkiksi, tarkastellen ensin N-suojaryhmiä, trityyliryhmä voidaan poistaa happohydrolyysillä (esimerkiksi käyttämällä laimeaa suola- tai etikkahappoa). Alkoksialkyyliryhmä voidaan poistaa käyttämällä mineraalihappoa (esimerkiksi laimeaa suola-

happoa). Asyyli(-, esimerkiksi bentsyylioksikarbonyyli)ryhmä voidaan poistaa hydrolyysillä happamissa tai emäksisissä olosuhteissa (esimerkiksi käyttämällä vetybromidia tai natriumhydroksidia tai, lievempiä olosuhteita vaadittaessa, natriumkarbonaattia tai cesiumkarbonaattia). Sulfonyyliryhmä voidaan poistaa happamissa tai emäksisissä olosuhteissa (esimerkiksi laimealla etikkahapolla, bromivetyhapolla tai booritribromidilla) tai hydrogenolyysillä katalysaattorin (esimerkiksi Pd/C:n) läsnä ollessa.

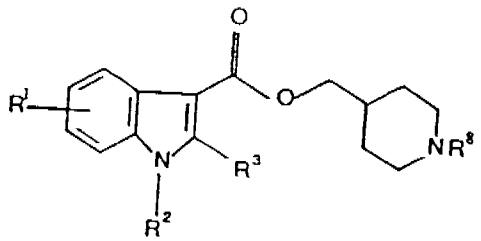
Kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan VI mukaisen yhdisteen:



(VI)

reagoimaan sopivan halogenointireagenssin (esimerkiksi oksalyylikloridin tai tionyylikloridin), imidatsolijohdannaisen tai anhydridin (esimerkiksi trifluorietikkahappo- tai t-butyylianhydridin) kanssa.

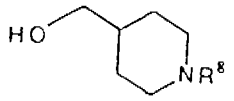
Kaavan IV mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa esimerkiksi saattamalla kaavan VII mukaisen yhdisteen



(VII)

jossa R^a on C1-6-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä, reagoimaan klooriformiaatin (esimerkiksi a-kloorietyyliklooriformiaatin, vinyyliklooriformiaatin tai etyyliklooriformiaatin) kanssa korotetussa lämpötilassa, kuumentaen reaktioseosta seuraavaksi refluksointilämpötilassa alkoholin (esimerkiksi metanolin) kanssa.

Kaavan VII mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yleisen menetelmän (A) mukaan saattamalla kaavan II mukaisen yhdisteen reagoimaan kaavan VIII mukaisen yhdisteen kanssa

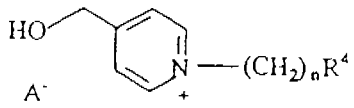


(VIII)

jossa R^a on C_{1-6}-alkyyli(-, esimerkiksi metyyli)ryhmä.

Kaavojen III, V, VI ja VIII mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja, tai ne voidaan valmistaa tunnetuista yhdisteistä tavanomaisilla menettelytavoilla.

Lisäksi kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan IX mukaisia vastaavia yhdisteitä



(IX)

jossa A^- on assosioitunut anioni kuten halogenidi(-, esimerkiksi bromidi)anioni. Pelkistys voidaan mukavasti suorittaa hydrogenoimalla sopivan katalysaattorin, kuten rodiumin alumiinioksidilla läsnä ollessa sopivan liuottimen läsnä ollessa, esimerkiksi vesipohjaisissa olosuhteissa.

Kaavan IX mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa alkyloimalla 4-pyridiinimetanolia käyttäen sopivaa tässä edellä määriteltyä

kaavan V mukaista alkylointireagenssia. Reaktio tapahtuu mukavasti natriumjodidin läsnä ollessa sopivassa liuottimessa kuten alkoholissa (esimerkiksi isopropanolissa) liuottimen refluksointilämpötilassa.

Kun keksinnön mukainen yhdiste halutaan eristää suolana, esimerkiksi fysiologisesti hyväksyttävänä suolana, tämä voidaan saavuttaa saattamalla kaavan I mukaisen yhdisteen reagoimaan vapaan emäksen muodossa sopivan hapon kanssa, edullisesti ekvivalentin määrän kanssa, sopivassa liuottimessa kuten alkoholi (esimerkiksi etanoli tai metanoli), esteri (esimerkiksi etyyliasetaatti) tai eetteri (esimerkiksi tetrahydrofuraani).

Fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa myös kaavan I mukaisen yhdisteen muista suoloista, mukaan lukien muista fysiologisesti hyväksyttävistä suoloista tavanomaisia menetelmiä käyttäen.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan helposti eristää liuotinmolekyylien yhteydessä kiteyttämällä tai haihduttamalla sopivan liuottimen, jolloin saadaan vastaavat solvaatit.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden yksittäisiä enantiomeerejä voidaan saada enantiomeerien seoksen (esimerkiksi raseemisen seoksen) resoluutiolla käyttämällä tavanomaisia tapoja, kuten optisesti aktiivista resolvoivaa happoa; katso esimerkiksi teoksia 'Stereochemistry of Carbon Compounds', kirjoittanut E.L.Eliel (McGraw Hill, 1962); ja 'Tables of Resolving Agents', kirjoittanut S.H. Wilen.

Edellä kuvattuja erilaisia yleisiä menetelmiä voidaan käyttää haluttujen ryhmien liittämiseen vaaditun yhdisteen vaiheittaisen muodostuksen missä hyvänsä vaiheessa, ja ymmärretään, että nämä yleiset menetelmät voidaan yhdistää eri tavoilla tällaisissa monivaiheisissa menetelmissä. Reaktioiden jakso monivai-

heisissa menetelmissä pitäisi tietysti valita niin, että käytetyt reaktio-olosuhteet eivät vaikuta lopputuotteelle haluttuihin molekyylissä oleviin ryhmiin.

Keksintöä kuvataan edelleen seuraavilla välituotteilla ja esimerkeillä. Kaikki lämpötilat ovat yksikössä °C. Ohutlevykromatografia (t.l.c.) suoritettiin silikageelillä, ja flash-pylväskromatografia (FCC) silikageelillä (Merck 9385). Liuotinjärjestelmä A kromatografiaan käytettynä tarkoittaa dikloorimetaani:-etanoli:0,88 ammoniakki-liuosta. Orgaaniset uutteet kuivattiin, ilmoitettaessa, magnesiumsulfaatilla.

Välituote 1

(1-Metyyli-4-piperidinyyli)metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

1-Metyyli-1-indoli-3-karboksyylihappoa (1,74 g) suspendoitiin kuivassa dikloorimetaanissa (50 ml). Oksalyylikloridia (0,9 ml) lisättiin ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin happokloridia kiinteänä aineena. 4-Hydroksimetyyli-1-metyylipiperidiiniä (1,40 g) kuivassa THF:ssa (20 ml) jäähdytettiin -78°C:een typen alla. n-Butyylilitiumia (1,64M; 6,0 ml) lisättiin, ja liuosta sekoitettiin yksi tunti. Happokloridia kuivassa THF:ssa (20 ml) lisättiin, ja seoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan yli kaksi tuntia. Sitten seos laimennettiin eetterillä (200 ml), pestiin 8 % natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (200 ml), kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteää ainetta, jota hierretiin eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,25 g), sp.: 102-104°C.

Välituote 2

4-Piperidinyylimetyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

(1-Metyyli-4-piperidinyyli)metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (2,40 g) ja a-kloorietyylikloroformaattia (15 ml) kuumennettiin yhdessä 50°C:ssa kaksi tuntia. Sitten lisättiin metanolia (20 ml), ja seosta kuumennettiin refluksoiden 0,5 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (100:8:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,43 g), sp.: 126-130°C.

Välituote 3

N-[2-[4-(Hydroksimetyyli)-1-piperidinyyli]etyyli]metaanisulfonamidi

4-Piperidiinimetanolia (1,60 g) liuotettiin kuivaan asetonitriiliin (40 ml), N,N-di-isopropyylietyyliamiinia (5 ml) lisättiin, minkä jälkeen N-(2-bromietyyli)metaanisulfonamidia (2,95 g) asetonitriilissä (10 ml), ja saatua seosta kuumennettiin refluksoiden kaksi tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kumia. Tämä puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (75:8:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (1,80 g) kiinteänä aineena, sp.: 81-82°C.

Välituote 4

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)[fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattia (440 mg) liuotettiin asetonitriiliin (10 ml) ja 4-N,N-dimetyyliaminopyridiiniä (654 mg) lisättiin, minkä jälkeen bentsyylikloroformaattia (0,61 ml) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. 6,5 % metanolipitoista ammoniakkia (10 ml) lisättiin, ja seosta

sekoitettiin yksi tunti. Seos kaadettiin 2M natriumkarbonaatti-liuokseen (100 ml), uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 100 ml), kuivattiin ja liuotin haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin vaalean keltaista kumia. FCC:lla eluoiden systeemillä A (300:10:1) saatiin otsikkoyhdisetttä (359 mg) valkoisena vaahtona.
T.l.c. (systeemi A, 300:10:1) Rf 0,32

Välituote 5

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattia (327 mg) liuotettiin kuivaan THF:iin (6 ml). Tetra-n-butyyliamonniumfluoridin 1M liuosta THF:ssa (2,4 ml) lisättiin, minkä jälkeen metyylijodidia (0,15 ml) ja saatua liuosta sekoitettiin 30 minuuttia. Seos kaadettiin 2M natriumkarbonaatti-liuokseen (100 ml), uutettiin etyyliasetaatilla (2x100 ml), kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskeaa vaahtoa. FCC:lla eluoiden eetteri:sykloheksaani:trietyyliamiinilla (30:10:4) saatiin otsikkoyhdistettä (130 mg) valkoisena vaahtona.
T.l.c. (eetteri:sykloheksaani:trietyyliamiini, 30:10:4) Rf 0,19

Välituote 6

[1-(Fenyylimetyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

1H-Indoli-3-karboksyylihappoa (3,0 g) suspendoitiin kuivassa dikloorimetaanissa (60 ml) typen alla. Oksalyylikloridia (2 ml) lisättiin, ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Liuotin pois-

tettiin tyhjössä, jolloin saatiin happokloridia oranssina kiinteänä aineena. 1-Bentsyyli-4-hydroksimetyylipiperidiiniä (4,11 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (60 ml) jäähdytettiin -78°C:een typen alla, n-butyylilitiumia 1,64M (11,3 ml) lisättiin, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Happokloridia kuivassa tetrahydrofuraanissa (60 ml) lisättiin tipottain, ja saatua liuosta sekoitettiin yksi tunti -78°C:ssa, sitten annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan yli kaksi tuntia. Seos laimennettiin dikloorimetaanilla (250 ml), pestiin 2M kaliumkarbonaattiliuoksella (2x150 ml), kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskeaa kumia. FCC:llä käyttämällä systeemiä A (300:8:1) eluenttina saatiin vaalean keltaista kiinteää ainetta, jota hierrettiin sykloheksaani:eetterillä (2:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (4,5 g) valkoisena kiinteänä aineena, sp.: 106-107,5°C.

Välituote 7

(4-Piperidinyyli)metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

[1-(Fenyylimetyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (2,0 g) etanolissa (60 ml) lisättiin esihydrattuun suspensioon, jossa oli palladium/hiiltä 10 % (100 mg) etanolissa (50 ml) ja seosta sekoitettiin vetykehässä 24 tuntia. Seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (1,45 g), sp.: 185-187°C.

Välituote 8

4-(Hydroksimetyyli)-1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-pyridiniumbromidi

Sekoitettua liuosta, jossa oli 4-pyridiinimetanolia (90 g) ja N-2-bromimetyylimetaanisulfonamidia (207 g) natriumjodidin

(12,6 g) kanssa isopropanolissa (2000 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla 5 päivää. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Sitten kiinteä aines otettiin talteen, pestiin isopropanolilla (2x100 ml) ja kuivattiin tyhjössä 50-55°C:ssa 10 tuntia. Otsikkoyhdistettä (231,2 g) saatiin valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena. Sitten aines uudelleenkiteytettiin metanolista (1200 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (219 g), sp.: 176-17°C.

Välituote 9

N-[2-[4-(Hydroksimetyyli)-1-piperidinyyli]etyyli]metaanisulfonamidi

Liuosta, jossa oli 4-(hydroksimetyyli)-1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]pyridiniumbromidia (120 g) vedessä (1700 ml) hydrattiin 5 % rodium/alumiinin (12 g) (5x8 h) läsnäollessa. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja pestiin vedellä (n. 200 ml). Sitten liuotin poistettiin tyhjössä. Sitten jäljelle jäänyt öljy (140 g) puhdistettiin FCC:lla käyttäen systeemiä A (50:8:1) eluenttina. Hyvin juoksevaa ainetta otettiin talteen pieni määrä, minkä jälkeen seoksen liuotinsuhde kasvoi 25:8:1:een. Otsikkoyhdiste (62 g) eristettiin lähes värittömänä öljynä, joka kiteytettiin tyhjössä, jolloin saatiin väritöntä kiteistä kiinteää ainetta, sp.: 86-88°C.

Esimerkki 1

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

Liuokseen, jossa oli 4-piperidinyylimetyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (200 mg) kuivassa asetonitriilissä (6 ml) lisättiin di-isopropyylietyyliamiinia (0,26 ml), minkä jälkeen N-(2-bromietyyli)metaanisulfonamidia (178 mg), ja

seosta kuumennettiin refluksoiden kaksi tuntia. Jäähdytetty seos kaadettiin 2M natriumhydroksidiliuokseen (150 ml), uutettiin eetterillä (2x150 ml), kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kumia, joka puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (200:8:1), jolloin saatiin otsikkkoyhdistettä (86 mg), sp.: 95-97°C.

Analyysi saatu:	C 57,8	H 7,0	N 10,4	
$C_{19}H_{27}N_3O_4S$:lle laskettu:	C 58,0	H 6,9	N 10,7	%

Esimerkki 2

[1-(2-Hydroksietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

Liuokseen, jossa oli 4-piperidinyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (200 mg) asetonitriilissä (6 ml) lisättiin di-isopropyylietyyliamiinia (0,19 ml), minkä jälkeen 2-jodietanolia (0,07 ml), ja seosta kuumennettiin refluksoiden yön yli. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä, ja jäännös jaettiin eetterin (80 ml) ja 2M natriumhydroksidin (50 ml) kesken. Orgaaninen faasi kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (51 mg), sp.: 127-128°C, t.l.c. (systeemi A, 200:8:1) Rf 0,10.

Esimerkki 3

[1-[2-(Metyyliamino)sulfonyyli]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattimaleaatti

Seosta, jossa oli 4-piperidinyylimetyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (200 mg), di-isopropyylietyyliamiinia (0,25 ml) ja N-metyylieteenisulfonamidia (107 mg) kuivassa asetonitriilissä (6 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla kaksi tuntia. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kiin-

teää ainetta (310 mg), joka puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (400:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdisteen vapaata emästä (250 mg) kiinteänä aineena, sp.: 128-129°C, t.l.c. (systeemi A, 400:10:1) Rf 0,33.
Näyte vapaata emästä (220 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (2 ml) ja käsiteltiin maleiinihapon liuoksella (68 mg) absoluuttisessa etanolissa (1 ml). Saatu kiinteä aines erotettiin suodattamalla ja pestiin kuivalla eetterillä (3x20 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (280 mg), sp.: 170-171°C.
Analyysi saatu: C 54,3 H 6,2 N 8,2
$C_{19}H_{27}N_3O_4S.C_4H_4O_4$:lle laskettu: C 54,2 H 6,1 N 8,3 %

Esimerkki 4

[1-(2-Metoksietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

Seosta, jossa oli 4-piperidinyylimetyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (200 mg), di-isopropyylietyyliamiinia (0,25 ml) ja bromietyylimetyylieetteriä (0,08 ml) kuivassa asetonitriilissä (6 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla kaksi tuntia. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä (340 mg), joka puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (400:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (210 mg) kiinteänä aineena, sp.: 151-153°C, t.l.c. (systeemi A, 400:10:1) Rf 0,35.

Esimerkki 5

[1-(3-Amino-3-oksopropyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

Seosta, jossa oli 4-piperidinyylimetyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (250 mg), di-isopropyylietyyliamiinia (0,32 ml) ja akryyliamidia (78 mg) kuivassa asetonitriilissä (7,5 ml)

kuumennettiin refluksoiden typen alla 24 tuntia. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä (355 mg), joka puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (200:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (295 mg) kiinteänä aineena, sp.: 126-127°C.

Analyysi saatu:	C 66,1	H 7,6	N 11,8	
$C_{19}H_{25}N_3O_3$:lle laskettu:	C 66,5	H 7,3	N 12,2	%

Esimerkki 6

[1-(2-Syanoetyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattimaleaatti

Seosta, jossa oli 4-piperidinyylimetyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (750 mg), di-isopropyylietyyliamiinia (0,96 ml) ja akrylonitriiliä (0,22 ml) kuivassa asetonitriilissä (20 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla 24 tuntia. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä (880 mg), joka puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (500:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdisteen vapaata emästä (825 mg) kiinteänä aineena, sp.: 94-95°C.
Näyte vapaasta emäksestä (175 mg) liuotettiin dikloorimetaaniin (2 ml) ja käsiteltiin maleiinihapon liuoksella (68 mg) absoluuttisessa etanolissa (1 ml). Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä hierrettiin kuivalla eetterillä (3 x 5 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (235 mg) kiinteänä aineena, sp.: 174-175°C.

Analyysi saatu:	C 62,7	H 6,2	N 9,4	
$C_{19}H_{23}N_3O_2.C_4H_4O_4$:lle laskettu:	C 62,6	H 6,2	N 9,5	%

Esimerkki 7

[1-[2-(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

4-Piperidinyylimetyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (1,31 g) liuotettiin kuumaan asetonitriiliin (50 ml). Di-isopropyyli-etyyliamiinia (1,76 ml) lisättiin, minkä jälkeen N-(2-bromi-etyylimetaanisulfonamidia) (1,0 g) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa n. 72 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (250 ml). Sitten liuos pestiin 2M kaliumkarbonaattiliuoksella (2x250 ml), kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kumia, joka puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (150:8:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä kiinteänä aineena, sp.: 114-116°C.

Analyysi saatu:	C 57,2	N 6,7	N 10,9	
$C_{18}H_{25}N_3O_4S$:lle laskettu:	C 57,0	H 6,6	N 11,1	%

Esimerkki 8

[1-[2-(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti

Liuokseen, jossa oli [1-[2-(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (1,0 g) kloroformissa (30 ml) lisättiin N-kloorisukkiini-imidia (525 mg), ja saatua liuosta sekoitettiin kolme tuntia. Metanolia (5 ml) lisättiin ja liuosta sekoitettiin yön yli. Sitten seos laimennettiin dikloorimetaanilla (200 ml), pestiin 2M natriumkarbonaattiliuoksella (200 ml), kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin kumia, joka puhdistettiin FCC:lla (200:8:1), jolloin saatiin kiinteää ainetta (410 mg). Kiteyttämällä kiinteä aine kahdesti metanoli:eetteristä (1:10) saatiin otsikkoyhdistettä (230 mg), sp.: 131,5-134°C, t.l.c. (systeemi A, 200:8:1) Rf 0,38.

Esimerkki 9

[1-[2-(Asetyyliamino)etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattimaleaatti

Seosta, jossa oli 4-piperidinyylimetyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (250 mg), di-isopropyylietyyliamiinia (0,32 ml) ja N-(2-kloorietyyli)asetamidia (0,11 ml) kuivassa asetonitriilissä (7,5 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla 48 tuntia. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä (n. 550 mg), joka puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (200:10:1), jolloin saatiin öljyä (127 mg). Tämä aines liuotettiin dikloorimetaaniin (2 ml) ja käsiteltiin liuoksella, jossa oli maleiinihappoa (43 mg) absoluuttisessa etanolissa (1 ml). Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä hierrettiin kuivalla eetterillä (5x5 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (150 mg) kiinteänä aineena, sp.: 151-152°C.

Analyysi saatu:	C 60,8	N 6,6	N 8,6	
$C_{20}H_{27}N_3O_3.C_4H_4O_4$:lle laskettu:	C 60,9	H 6,6	N 8,9	%

Esimerkki 10

[1-[3-[(Metyylisulfonyyli)amino]propyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatimaleaatti

Seosta, jossa oli 4-piperidinyylimetyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (250 mg), di-isopropyylietyyliamiinia (0,32 ml) ja N-(3-bromipropyyli)metaanisulfonamidia (238 mg) kuivassa asetonitriilissä (7,5 ml) kuumennettiin refluksoiden typen alla 2,5 tuntia. Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä (n. 625 mg), joka puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (200:10:1), jolloin saatiin öljyä (200 mg). Tämä aines liuotettiin dikloorimetaaniin (3 ml) ja käsiteltiin maleiinihapon liuoksella (60 mg) absoluuttisessa etanolissa (1 ml). Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä hierrettiin kuivalla eetterillä (3x10 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (250 mg) kiinteänä aineena, sp.: 159-160°C.

Analyysi saatu: C 55,1 H 6,4 N 7,9
$C_{20}H_{29}N_3O_4S.C_4H_4O_4$:lle laskettu: C 55,1 H 6,4 N 8,0 %

Esimerkki 11

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-5-fluori-1H-indoli-3-karboksylaatti

Trifluorietikkahappoanhydridiä (0,47 ml) lisättiin tipottain sekoitettuun suspensioon, jossa oli 5-fluori-indoli-3-karboksyylihappoa (500 mg) kuivassa dikloorimetaanissa (25 ml) typen alla. Tunnin kuluttua suspensiota käsiteltiin metaanisulfonihapolla (0,22 ml), minkä jälkeen välittömästi suspensiolla, jossa oli N-[2-[4-(hydroksimetyyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-metaanisulfonamidia (792 mg) kuivassa dikloorimetaanissa (20 ml). Liuosta sekoitettiin 2,5 tuntia, sitten kaadettiin 8 % natriumbikarbonaattiliuokseen (100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla (2x50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä (21,1 g). Tämä puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (250:10:1), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (635 mg) vaahtona, t.l.c. (systeemi A 250:10:1) Rf 0,17.
Analyysi saatu: C 53,9 H 6,2 N 10,1 %
$C_{18}H_{24}FN_3O_4S$:lle laskettu: C 54,4 H 6,1 N 10,6 %

Esimerkki 12

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattihydrokloridia

N-Kloorisukkiini-imidia (302 mg) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli [1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyylimetyyli-5-fluori-1H-indoli-3-karboksylaattia

(600 mg) kloroformissa (20 ml) typen alla. 3 tunnin kuluttua liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä käsiteltiin metanolilla (10 ml). Liuosta sekoitettiin typen alla yksi tunti ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin öljyä (950 mg). Tämä puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (200:10:1), jolloin saatiin vaahtoa (395 mg). Tämä aines liuotettiin dikloorimetaani/etanoliin (5 ml) ja käsiteltiin ylimäärällä eteeristä vetykloridiliuosta. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä hierrettiin kuivalla eetterillä (5x10 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (400 mg) kiinteänä aineena, sp.: 207-209°C.

Analyysi saatu:	C 49,1	H 6,0	N 8,8	
$C_{19}H_{26}FN_3O_5S.HCl$:lle laskettu:	C 49,2	H 5,9	N 9,1	%

Esimerkki 13

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-2-metoksi-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (130 mg) liuotettiin kuivaan THF:iin (1 ml) ja metanoliin (2 ml). Kesiumkarbonaattia (75 mg) lisättiin ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Seos kaadettiin 2M natrium-karbonaattiliuokseen (100 ml), uutettiin etyyliasetaatilla (2x100 ml), kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin keltaista kumia. FCC:lla eluoiden systeemillä A (300:8:1) saatiin otsikkoyhdistettä (65 mg) valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, sp.: 103-104°C.
T.l.c. (systeemi A, 300:8:1) Rf 0,26.

Esimerkki 14

[1-[2-[(Fenyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

4-Piperidinyylimetyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattiin (0,5 g) asetonitriilissä (30 ml) lisättiin di-isopropyylietyyliamiinia (0,48 ml), minkä jälkeen N-(2-bromietyyli)bentseenisulfonamidia (0,48 g) ja reaktioseosta kuumennettiin refluksoiden kolme tuntia. Jäähdytetty reaktioseos laimennettiin dikloorimetaanilla (200 ml) ja pestiin 2M natriumkarbonaatilla (200 ml), kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin keltaista öljyä. Tämä puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (200:8:1). Liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin vapaata emästä amorfisena valkoisena vaahtona (0,64 g). Etyyliasetaattia (20 ml) lisättiin, jolloin kiteytyminen tapahtui, seos laimennettiin eetterillä, suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otikkoyhdistettä (0,508 g) vaaleahkona kiteisenä kiinteänä aineena, sp.: >240°C.
γmax (Nujoli) 3125, 1691, 1536, 953, 745, 694 cm^{-1}
Analyysi saatu: C 63,6 H 6,4 N 9,2
$C_{24}H_{29}N_3O_4S$:lle laskettu: C 63,3 H 6,4 N 9,2 %

Esimerkki 15

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-5-fluori-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattihydrokloridi

Trifluorietikkahappoanhydridiä (0,32 ml) lisättiin tipottain sekoitettuun suspensioon, jossa oli 5-fluori-1-metyyli-indoli-3-karboksyylihappoa (220 mg) kuivassa dikloorimetaanissa (10 ml) typen alla. 10 minuutin kuluttua ruskeaa liuosta käsiteltiin metaanisulfonihapolla (0,15 ml), minkä jälkeen välittömästi suspensiolla, jossa oli N-[2-[4-(hydroksimetyyli)-1-piperidinyyli]etyyli]metaanisulfonamidia (539 mg) kuivassa dikloorimetaanissa (15 ml). Liuosta sekoitettiin yksi tunti, kaadettiin 8 % natriumbikarbonaattiliuokseen (50 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3x25 ml). Yhdistetyt uutteet kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin ruskeaa

öljyä (550 mg). FCC:lla käyttäen systeemiä A (250:10:1) eluenttina saatiin ruusunpunaista vaahtoa (300 mg). Tämä aines liuotettiin dikloorimetaaniin (5 ml) ja käsiteltiin ylimäärällä eteeristä vetykloridiliuosta. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä hierrettiin kuivalla eetterillä (5x10 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä ruusunpunaisena kiinteänä aineena (320 mg), sp.: 223-224°C.
T.l.c. (systeemi A 250:10:1), Rf 0,22
Vesianalyysi saatu 0,44 % w/w = 0,11 mol H_2O

Samalla tavoin valmistettiin:

Esimerkki 16

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-5-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti (1,28 g),
t.l.c. Systeemi A (75:8:1), Rf 0,53

Analyysi saatu:	C 57,0	H 7,2	N 10,3
$C_{19}H_{27}N_3O_4S.0,4H_2O$:lle laskettu:	C 57,0	H 7,0	N 10,5 %

Vesianalyysi osoittaa 0,8 mol ekviv. vettä olevan läsnä.
5-Metyyli-1H-indoli-3-karboksyylihaposta (1,00 g).

Esimerkki 17

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-2-metoksi-5-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

N-Kloorisukkiini-imidia (0,18 g) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli [1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (0,35 g) kloroformissa (10 ml) typen alla. Sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4,75 tuntia, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä käsiteltiin metanolilla (5 ml). Liuosta sekoitettiin typen alla huoneenlämpötilassa 1,5 tuntia, ja sitten liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin keltaista

jäännöstä. Varastoitiin yön yli jäähdyttimessä, minkä jälkeen jäännös puhdistettiin FCC:lla eluoiden systeemillä A (100:8:1). Sopivat jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (0,16 g) vaaleahkona kiteisenä kiinteänä aineena (0,16 g), sp.: 167-169°C.
T.l.c. (systeemi A 100:8:1), Rf 0,20
Analyysi saatu: C 56,5 H 7,1 N 9,6
$C_{20}H_{29}N_3O_4S$:lle laskettu: C 56,7 H 6,9 N 9,9 %

Esimerkki 18

1-Metyyli-4-[[[(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)karbonyyli]oksi]-metyyli]-1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]piperidinium-jodidi

Näyte [1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattiamaleaattia (0,5 g) jaettiin 2N natriumhydroksidin (30 ml) ja kloroformin (15 ml) kesken. Orgaaninen kerros erotettiin, vesifaasi uutettiin kahdesti kloroformilla ja yhdistetty orgaaninen liuos kuivattiin. Suodatuksen jälkeen kloroformiliuosta käsiteltiin metyylijodidilla (1 ml) ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi päivää. T.l.c:n (systeemi A 75:8:1) jälkeen lähtöainetta oli vielä jäljellä. Heterogeenistä seosta sekoitettiin hieman refluksoiden 5 tuntia. Reaktioseos suodatettiin sen ollessa vielä lämmin, kiinteä aine pestiin kloroformilla ja kuivattiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (0,31 g), sp.: 186-189°C.
Analyysi saatu: C 44,8 H 5,65 N 7,7
$C_{20}H_{30}IN_3O_4S$:lle laskettu: C 44,8 H 5,65 N 7,85 %

Esimerkki 19

4-[[[(2-Metoksi-1H-indol-3-yyli)karbonyyli]oksi]metyyli]-1-metyyli-1-2-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]piperidinium-jodidi

[1-[2-(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattihydrokloridia (250 mg) käsiteltiin 8 % natriumbikarbonaatilla (10 ml) ja vesifaasi uutettiin kloroformilla (3x10 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin ja suodatettiin. Liuosta käsiteltiin metyylijodidilla (1 ml) ja sekoitettiin typen alla 50-55°C:ssa 18 tuntia. Lisättiin vielä metyylijodidia (1 ml) ja liuosta sekoitetiin refluksoiden 8 tuntia. Seoksen annettiin seisoa 16 tuntia, sitten väkevöitiin tyhjössä. Saatu kermanvärinen vaahto liuotettiin kuumaan isopropanoliin (n. 60 ml) ja annettiin seisoa yön yli. Liuos väkevöitiin tyhjössä (n. 10 ml:aan) ja jäännös otettiin talteen suodattamalla. Kuivattiin tyhjössä, minkä jälkeen otsikkoyhdistettä saatiin kermanvärisenä vaahtona (0,232 g).

γmax (Nujoli) 3415, 3154, 1675, 1557 cm^{-1}

Analyysi saatu: C 42,9 H 5,7 N 7,0

$C_{20}H_{13}IN_3O_5S.0,35C_3H_8O.0,7H_2O$:lle laskettu:

C 43,2 H 5,9 N 7,2 %

Vesianalyysi saatu 2,24 % w/w vettä (0,7 mol ekv.)

Esimerkki 20

[1-[2-[Metyyli(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti

[1-[2-(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaattia (700 mg) liuotettiin kuivaan tetrahydrofuraaniin (50 ml). Natriumhydridin 70 % dispersiota mineraaliöljyssä (73 mg) lisättiin ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Metyylijodidia (0,11 ml) lisättiin ja saatua seosta sekoitettiin typen alla viisi tuntia. Seos kaadettiin 2M nat-

riumkarbonaattiliuokseen (200 ml), uutettiin eetterillä (2x200 ml), kuivattiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä (420 mg) valkoisena kiinteänä aineena, sp.: 144-145,5°C.
T.l.c. systeemi A (200:8:1), Rf 0,30.

Esimerkki 21

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattimetaanisulfonaatti

Liuosta, jossa oli [1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattia (500 mg) absoluuttisessa etanolissa (15 ml) käsiteltiin liuoksella, jossa oli metaanisulfonihappoa (113 mg) absoluuttisessa etanolissa (2 ml). Liuotin poistettiin tyhjössä ja öljymäistä jäännöstä hierrettiin kuivalla eetterillä (3x50 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena (610 mg), sp.: 184-185°C.
T.l.c. systeemi A (150:10:1), Rf 0,24

Esimerkki 22

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli]-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattimaleaatti

Liuosta, jossa oli [1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattia (500 mg) absoluuttisessa etanolissa (15 ml) käsiteltiin liuoksella, jossa oli maleiinihappoa (137 mg) absoluuttisessa etanolissa (2 ml). Liuotin poistettiin tyhjössä ja öljymäistä jäännöstä hierrettiin kuivalla eetterillä (3x50 ml), jolloin saatiin otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena

(635 mg), sp.: 96-97°C.
T.l.c. systeemi A (150:10:1), Rf 0,24

Esimerkki 23

[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti-N-oksidi

3-Klooriperoksibentsoehappoa (505 mg) lisättiin sekoitettuun liuokseen, jossa oli 1-[(2-sulfoniamidometyyli)etyyli]-4-piperidinyylimetyyli-5-fluori-1H-indoli-3-karboksylaattia (500 mg) kuivassa kloroformissa (25 ml) typen alla. 16 tunnin kuluttua lisättiin 0,1N suolahappoa (25 ml) ja orgaaninen kerros erotettiin. Vesifaasi pestiin kloroformilla (25 ml), sitten haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin keltaista öljyä (~600 mg). FCC:lla käyttäen systeemiä A (25:10:1) eluenttina saatiin keltaista öljyä, jota hierrettiin kuivalla eetterillä (3x25 ml), jolloin saatiin epäpuhdasta otsikkoyhdistettä (150 mg) vaalean keltaisena kiinteänä aineena, sp.: 113-116°C (vaahdonnut).
Edellinen aines kiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin otsikkoyhdistettä vaalean ruskeana kiinteänä aineena (48 mg).

Analyysi saatu:	C 52,3	H 6,8	N 8,3
$C_{19}H_{26}FN_3O_6S.0,75iPrOH$:lle laskettu:	C 52,2	H 6,6	N 8,6 %

Farmaseuttiset esimerkit

Esimerkki 1 - Tabletit

a) Keksinnön mukainen yhdiste	5,0 mg
Laktoosi	95,0 mg
Mikrokiteinen selluloosa	90,0 mg
Verkkoutettu polyvinyylipyrrolidoni	8,0 mg
Magnesiumstearaatti	2,0 mg
Puristepaino	200,0 mg

Keksinnön mukainen yhdiste, mikrokiteinen selluloosa, laktoosi ja verkkoutettu polyvinyylipyrrolidoni seulotaan 500-µm seulan läpi ja sekoitetaan sopivassa sekoittimessa. Magnesiumstearaatti seulotaan 250-µm seulan läpi ja sekoitetaan aktiivisen yhdisteen seoksen kanssa. Seos puristetaan tableteiksi sopivia tabletinvalmistustyökaluja käyttäen.

b) Keksinnön mukainen yhdiste	5,0 mg
Laktoosi	165,0 mg
Esihyytelöity tärkkelys	20,0 mg
Verkkoutettu polyvinyylipyrrolidoni	8,0 mg
Magnesiumstearaatti	2,0 mg
Puristepaino	200,0 mg

Keksinnön mukainen yhdiste, laktoosi ja esihyytelöity tärkkelys sekoitetaan yhteen ja granuloidaan veden kanssa. Märkä massa kuivataan ja jauhetaan. Magnesiumstearaatti ja verkkoutettu polyvinyylipyrrolidoni seulotaan 250-µm seulan läpi ja sekoitetaan granulaatin kanssa. Tulokseksi saatu seos puristetaan tableteiksi sopivia tabletinvalmistustyökaluja käyttäen.

Esimerkki 2 - Kapselit

a) Keksinnön mukainen yhdiste	5,0 mg
Esihyytelöity tärkkelys	195,0 mg
Magnesiumstearaatti	2,0 mg
Täyttöpaino	200,0 mg

Keksinnön mukainen yhdiste ja esihyytelöity tärkkelys seulotaan 500-µm seulan läpi, sekoitetaan yhteen ja voidellaan magnesiumstearaatilla (joka on seulottu 250-µm seulan läpi). Seos täytetään sopivan kokoisiin kovagelatiikapseleihin.

b) Keksinnön mukainen yhdiste	5,0 mg
Laktoosi	177,0 mg
Polyvinyylipyrrolidoni	8,0 mg
Verkkoutettu polyvinyylipyrrolidoni	8,0 mg
Magnesiumstearaatti	2,0 mg
Täyttöpaino	200,0 mg

Keksinnön mukainen yhdiste ja laktoosi sekoitetaan yhteen ja granuloidaan polyvinyylipyrrolidonin liuoksen kanssa. Märkä massa kuivataan ja jauhetaan. Magnesiumstearaatti ja verkkoutettu polyvinyylipyrrolidoni seulotaan 250-µm seulan läpi ja sekoitetaan granulaatin kanssa. Tulokseksi saatu seos täytetään sopivan kokoisiin kovagelatiikapseleihin.

Esimerkki 3 - Siirappi

a) Keksinnön mukainen yhdiste	5,0 mg
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	45,0 mg
Propyylihydroksibentsoaatti	1,5 mg
Butyylihydroksibentsoaatti	0,75 mg
Sakkariininatrium	5,0 mg
Sorbitoliliuos	1,0 ml
Sopivia puskureita	tarpeen mukaan
Sopivia aromiaineita	tarpeen mukaan
Puhdistettua vettä	10 ml:aan

Hydroksipropyylimetyyliselluloosa dispergoidaan osassa kuumaa puhdistettua vettä hydroksibentsoaattien kanssa, ja liuos saa jäähtyä huoneenlämpötilaan. Sakkariininatriumaromi ja sorbitoliliuos lisätään kantaliuokseen. Keksinnön mukainen yhdiste liuotetaan osaan jäljellä olevasta vedestä ja lisätään kantaliuokseen. Voidaan lisätä sopivia puskureita pH-arvon kontrolloimiseksi maksimistabiilisuusalueelle. Liuos täytetään lopulliseen tilavuuteensa, suodatetaan ja täytetään sopiviin astioihin.

Esimerkki 4 - Injektioformulaatio

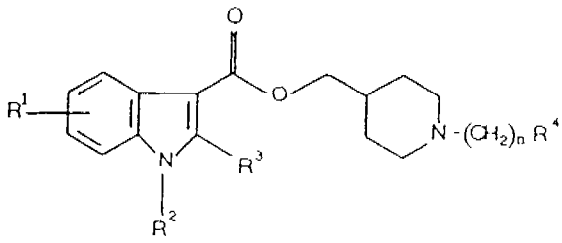
	% paino/tilavuus
Keksinnön mukainen yhdiste	1,00
Injektioihin tarkoitettu vesi B.P.	100,00:aan

Voidaan lisätä natriumkloridia liuoksen toonisuuden säätämiseksi, ja pH voidaan säätää maksimistabiilisuuden antavaan pH-arvoon ja/tai keksinnön mukaisen yhdisteen liukenemisen helpottamiseksi käyttämällä laimeaa happoa tai emästä tai lisäämällä sopivia puskurisuoloja. Voidaan myös sisällyttää hapetuksenestoaineita ja metallinkelatointisuoloja.

Liuos valmistetaan, kirkastetaan ja täytetään sopivan kokoisiin ampulleihin, jotka suljetaan sulattamalla lasin. Injektio steriloidaan kuumuudella autoklaavissa käyttämällä yhtä hyväksyttävistä sykleistä. Vaihtoehtoisesti liuos voidaan steriilisuodattaa ja täyttää steriileihin ampulleihin aseptisissa olosuhteissa. Liuos voidaan pakata inertissä typpi-ilmakehässä.

Patenttivaatimukset

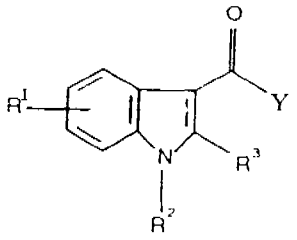
1. Menetelmä valmistaa kaavan (I) mukaista yhdistettä



(I)

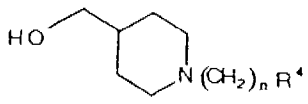
jossa R^1 on vety tai halogeeniatomi tai C_{1-6}-alkyyli-, C_{1-6}-alkoksi- tai hydroksiryhmä;
R^2 on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyli-, $-CH_2C_{2-5}$-alkenyyli- tai $-CH_2C_{2-5}$-alkynyyliryhmä;
R^3 on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyli- tai C_{1-6}-alkoksiryhmä;
n on 2 tai 3;
R^4 on syaani, hydroksyyli, C_{1-6}-alkoksi, fenoksi, $C(O)C_{1-6}$-alkyyli, $C(O)C_6H_5$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-SO_2NR^5R^6$ tai $-NR^5SO_2R^6$ (jolloin kumpikin ryhmistä R^5 ja R^6 on toisesta riippumatta vetyatomi, C_{1-6}-alkyyli- tai fenyyliryhmä);
ja sen kvaternäärisiä ammoniumjohdannaisia, piperidiini-N-oksideja ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja solvaatteja,
t u n n e t t u siitä, että

a) saatetaan kaavan (II) mukainen yhdiste



(II)

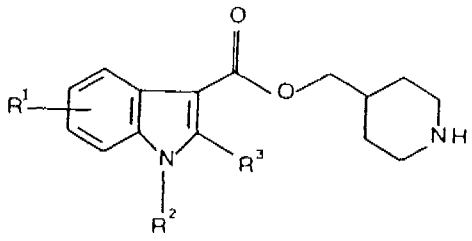
tai sen suojattu johdannainen, jossa Y on poistuva atomi tai ryhmä, reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



(III)

tai sen alkalimetallialkoksidin kanssa, jossa R^1, R^2, R^3, R^4 ja n tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I);

b) alkyloidaan kaavan (IV) mukainen yhdiste



(IV)

tai sen suojattu johdannainen, kaavan (V) mukaisella yhdisteellä

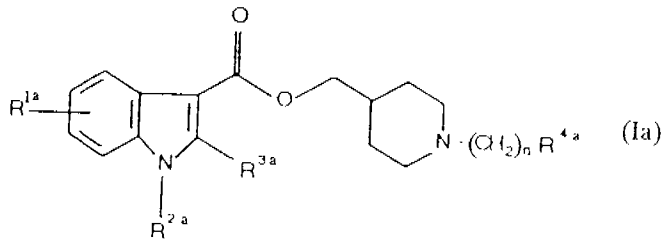
$$L(CH_2)_nR^4 \qquad (V)$$

jossa L on poistuva atomi tai ryhmä ja R^1, R^2, R^3, R^4 ja n tarkoittaa samaa kuin kaavassa (I), tai sen suojatulla johdannaisella, emäksen läsnäollessa;

c) muunnetaan kaavan (I) mukainen yhdiste toiseksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi;

d) poistetaan mikä tahansa suojaava ryhmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen suojatusta muodosta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukainen yhdiste on kaavan (Ia) mukainen yhdiste



(Ia)

jossa

R^{1a} on vety- tai halogeeniatomi tai C_{1-6}-alkyyli- tai C_{1-6}-alkoksiryhmä;

R^{2a} on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyliryhmä;

R^{3a} on vetyatomi tai C_{1-6}-alkyyli- tai C_{1-6}-alkoksiryhmä;

n on 2 tai 3;

R^{4a} on ryhmä CN, -C_{1-6}-alkoksi, -$C(O)C_{1-6}$-alkyyli, -$CONR^{5a}R^{6a}$, -$NR^{5a}COR^{6a}$, -$SO_2NR^{5a}R^{6a}$ tai -$NR^{5a}SO_2R^{6a}$ (jolloin kumpikin ryhmistä R^{5a} ja R^{6a} on toisistaan riippumatta vetyatomi, tai C_{1-6}-alkyyliryhmä); ja niiden kvaternääriset ammoniumjohdannaiset, piperidiini-N-oksidit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 tai R^{1a} on indolirenkaan 5-asemassa.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 tai R^{1a} on vety- tai fluoriatomi tai metyyliryhmä.

5. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 tai R^{2a} on vetyatomi tai metyyliryhmä.

6. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 tai R^{3a} on vetyatomi tai metoksiryhmä.

7. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että n on 2.

8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^4 tai R^{4a} on ryhmä $NR^5SO_2R^6$ tai $NR^{5a}SO_2R^{6a}$.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa yhdistettä joukosta:
[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-(2-Hydroksietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-(Metyyliamino)sulfonyyli]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-(2-Metoksietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-(3-Amino-3-oksopropyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-(2-Syaanietyyli)-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-(Asetyyliamino)etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[3-[(Metyylisulfonyyli)amino]propyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-2-metoksi-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(Fenyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]-metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;

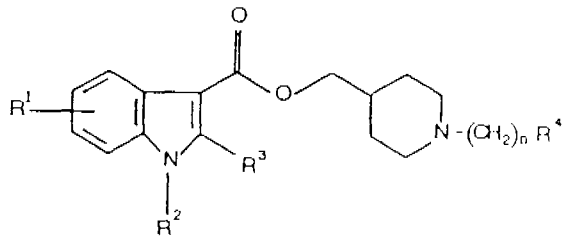
[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-fluori-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-2-metoksi-5-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[Metyyli(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-1-metyyli-1H-indoli-3-karboksylaatti;
[1-[2-[(Metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaatti-N-oksidi;
1-Metyyli-4-[[[(1-metyyli-1H-indol-3-yyli)karbonyyli]oksi]-metyyli]-1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]piperidinium-jodidi;
4-[[[(2-Metoksi-1H-indol-3-yyli)karbonyyli]oksi]metyyli]-1-metyyli-1-2-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]piperidinium-jodidi;
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja solvaatit.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa yhdistettä [1-[2-[(metyylisulfonyyli)amino]etyyli]-4-piperidinyyli]metyyli-5-fluori-2-metoksi-1H-indoli-3-karboksylaattia ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, kuten hydrokloridi-, metaanisuilfonaatti- tai maleaattisuoloja, ja solvaatteja.

sesti hyväksyttäviä suoloja ja solvaatteja, valmistettu minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 13 menetelmän mukaisesti, yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.

Patentkrav

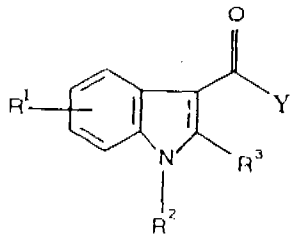
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln



(I)

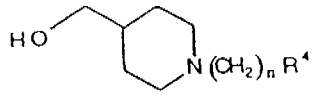
där R^1 är väte eller en halogenatom eller en C_{1-6}-alkyl-, C_{1-6}-alkoxi- eller hydroxigrupp;
R^2 är en väteatom eller en C_{1-6}-alkyl-, $-CH_2C_{2-5}$-alkenyl- eller $-CH_2C_{2-5}$-alkynylgrupp;
R^3 är en väteatom eller en C_{1-6}-alkyl- eller C_{1-6}-alkoxigrupp;
n är 2 eller 3;
R^4 är cyan, hydroxyl, C_{1-6}-alkoxi, fenoxi, $C(O)C_{1-6}$-alkyl, $C(O)C_6H_5$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-SO_2NR^5R^6$ eller $-NR^5SO_2R^6$ (varvid båda grupperna R^5 och R^6 är oberoende av varandra en väteatom, C_{1-6}-alkyl- eller fenylgrupp);
och dess kvaternära ammonumderivat, piperidin-N-oxider och farmaceutiskt godtagbara salter och solvater,
k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formeln (II)



(II)

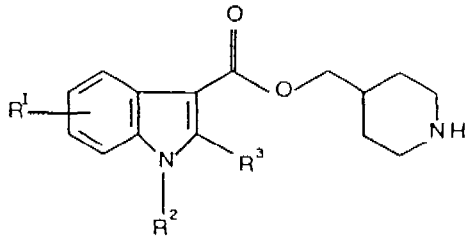
eller dess skyddade derivat, där Y är avgående atom eller grupp, omsätts med en förening med formeln (III)



(III)

eller dess alkalimetallalkoxid, där R^1, R^2, R^3, R^4 och n avser det samma som i formeln (I);

b) en förening med formeln (IV)



(IV)

eller dess skyddade derivat, alkyleras med en förening med formeln (V)

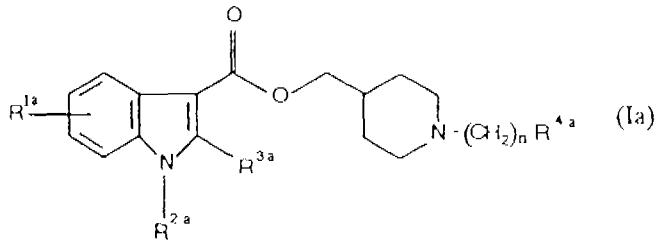
$$L(CH_2)_nR^4 \qquad (V)$$

där L är en avgående atom eller grupp och R^1, R^2, R^3, R^4 och n avser det samma som i formeln (I), eller dess skyddade derivat, i närvaro av en bas;

c) en förening med formeln (I) omvandlas till en annan förening med formeln (I);

d) vilken som helst skyddande grupp avlägsnas från en skyddad form av förening med formeln (I).

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen med formeln (I) är en förening med formeln (Ia)



(Ia)

där
R^{1a} är en väte- eller halogenatom eller en C_{1-6}-alkyl- eller C_{1-6}-alkoxigrupp;
R^{2a} är en väteatom eller en C_{1-6}-alkylgrupp;
R^{3a} är en väteatom eller en C_{1-6}-alkyl- eller C_{1-6}-alkoxigrupp;
n är 2 eller 3;
R^{4a} är gruppen CN, -C_{1-6}-alkoxi, -C(O)C_{1-6}-alkyl, -$CONR^{5a}R^{6a}$, -$NR^{5a}COR^{6a}$, -$SO_2NR^{5a}R^{6a}$ eller -$NR^{5a}SO_2R^{6a}$ (varvid båda grupperna R^{5a} och R^{6a} är oberoende av varandra en väteatom, eller en C_{1-6}-alkylgrupp); och deras kvaternära ammonium-derivat, piperidin-N-oxider och farmaceutiskt godtagbara salter och solvater.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 eller R^{1a} är i indolringens 5-ställning.

4. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^1 eller R^{1a} är en väte- eller fluoratom eller en metylgrupp.

5. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 4, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^2 eller R^{2a} är en väteatom eller en metylgrupp.

6. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^3 eller R^{3a} är en väteatom eller en metoxigrupp.

7. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att n är 2.

8. Förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 7, k ä n n e t e c k n a t därav, att R^4 eller R^{4a} är gruppen $NR^5SO_2R^6$ eller $NR^{5a}SO_2R^{6a}$.

9. Förfarande enligt patentkravet 1 för att framställa en av föreningarna:
[1-[2-[(Metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-(2-Hydroxietyl)-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-(Metylamino)sulfonyl]etyl]-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-(2-Metoxietyl)-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-(3-Amino-3-oxopropyl)-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-(2-Cyanetyl)-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-(Metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-(Metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-2-metoxi-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-(Acetylamino)etyl]-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[3-[(Metylsulfonyl)amino]propyl]-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-[(Metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-5-fluor-2-metoxi-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-[(Metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-2-metoxi-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-[(Fenylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;

[1-[2-[(Metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-5-fluor-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-[(Metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-5-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-[(Metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-2-metoxi-5-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-[Metyl(metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-1-metyl-1H-indol-3-karboxylat;
[1-[2-[(Metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]metyl-5-fluor-2-metoxi-1H-indol-3-karboxylat-N-oxid;
1-Metyl-4-[[[(1-metyl-1H-indol-3-yl)karbonyl]oxi]metyl]-1-[2-[(metylsulfonyl)amino]etyl]piperidiniumjodi;
4-[[[(2-Metoxi-1H-indol-3-yl)karbonyl]oxi]metyl]-1-metyl-1-2-[2-[(metylsulfonyl)amino]etyl]piperidiniumjodi;
och deras farmaceutiskt godtagbara salter och solvat.

10. Förfarande enligt patentkravet 1 för att framställa föreningen [1-[2-[(metylsulfonyl)amino]etyl]-4-piperidinyl]-metyl-5-fluor-2-metoxi-1H-indol-3-karboxylat och dess farmaceutiskt godtagbara salter och solvat.

11. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är i form av dess hydrokloridsalt.

12. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är i form av dess metansulfonatsalt.

13. Förfarande enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen är i form av dess maleatsalt.

14. Farmaceutiskt blandning, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller en förening med formeln (I) och kvaternära ammoniumderivat, piperidin-N-oxider och farmaceutiskt godtagbara salter och solvater, framställda enligt ett förfarande enligt vilket som helst av patentkraven 1 - 13, tillsammans med en farmaceutiskt godtagbar bärare.