

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 890657 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **890657**

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

C07D453/02

C07D413/04

C07D413/14

C07D417/14

C07D451/02

C07D471/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **10.02.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.02.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.08.1989**

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

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

12.02.1988 GB 8803317 06.05.1988 GB 8810789.1

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Baker, Raymond, Hertfordshire, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 •Saunders, John, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 •Swain, Christopher, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

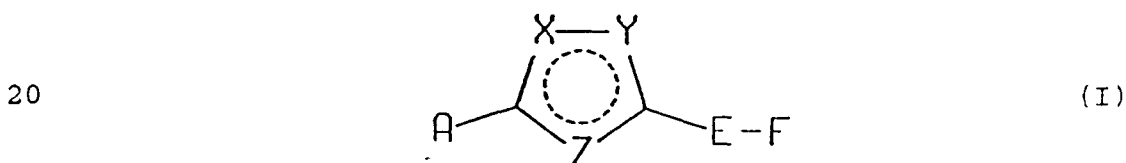
Viisirengassysteemejä, joihin on liittynyt atsasyklisiä rengassubstituentteja

Femringsystem med azacykliska ringsubstituent

Viisirengassysteemejä, joihin on liittynyt atsasyklisiä
rengassubstituentteja

Tämä keksintö koskee joukkoa heterosyklisiä 5-ren-
gasyhdisteitä, joita voidaan käyttää hoidettaessa mieli-
sairauksia (esim. skitsofrenia ja mania), tuskatiloja,
alkoholista tai huumeista vierotusta, kipuja, mahalaukun
retentiota, mahan toimintahäiriötä (kuten ruuansulatushäi-
riöiden, maha- tai pohjukaissuolihaavan, refluksin esofa-
gitiksen ja flatulenssin yhteydessä), migreeniä, pahoin-
vointia ja oksennusta, ennen aikaista vanhuudentylsistymis-
tä ja vanhuudentylsistymistä (tunnettu myös Alzheimerin
tautina ja vastaavasti Alzheimerin tyyppiä olevana demen-
tia seniliksena).

Tämä keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä
tai niiden suoloja tai lääkkeen esiasteita:

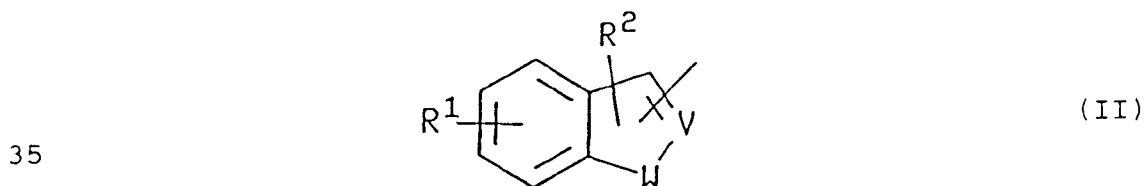


jolloin

pilkkuviivalla merkitty ympyrä tarkoittaa yhtä tai
25 kahta kaksoissidosta, joka voi olla missä tahansa 5-ren-
kaan asemassa;

X, Y ja Z ovat toisistaan riippumatta happi, rikki,
typpi tai hiili sillä edellytyksellä, että vähintään yksi
merkinnoista X, Y ja Z on happi, rikki tai typpi;

30 A on ryhmä, jolla on kaava II:



jossa

R^1 on vety, hydroksyyli, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_6 -alkenyyli, C_2-C_6 -alkynyyli, C_1-C_6 -alkoksi, hydroksi- (C_1-C_6) -alkyyli, halogeeni, amino, syano, $-CONR^6R^7$ tai $-SO_2NR^6R^7$,
 5 joissa R^6 ja R^7 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_6 -alkenyyli tai C_2-C_6 -alkynyyli;

R^2 on vety, halogeeni, C_1-C_6 -alkyyli, C_1-C_6 -alkoksi tai C_1-C_6 -alkyylikarbonyyli;

V on typpi, $-\overset{||}{CH}$ tai $-\overset{||}{C}-$; ja

10 W on happi, rikki tai $-NR^8$, jossa R^8 on vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_6 -alkenyyli tai C_2-C_6 -alkynyyli;

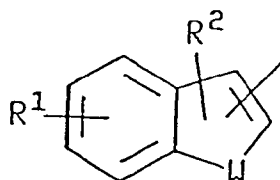
E on sidos tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyleeniketju, jossa on 1 - 5 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu hydroksyyllillä tai fenyyllillä; ja

15 F on a) ei-aromaattinen atsasyklinen tai atsabisyklinen rengassysteemi tai b) ryhmä, jolla on kaava $-NR^aR^b$, jossa R^a ja R^b ovat toisistaan riippumatta vety, C_1-C_6 -alkyyli, C_2-C_6 -alkenyyli, C_2-C_6 -alkynyyli tai aryyli- (C_1-C_6) -alkyyli.

20 Kaavan I esittämä rengas voi olla esimerkiksi fu-raani-, tiofeeni-, pyrroli-, oksatsoli-, tiatsoli-, oksatsoliini-, isoksatsoliini-, tiatsoliini-, oksadiatsoli-, tiadiatsoli- tai imidatsolirengas, erityisesti 1,2,4-oksa-diatsoli-, 1,3,4-oksa-diatsoli-, 1,2,4-tiadiatsoli- tai
 25 1,3,4-tiadiatsolirengas. Edullisesti rengas on 1,2,4-oksa-diatsoli- tai 1,2,4-tiadiatsolirengas.

Ryhmä A on edullisesti indoli, bentsofuraani tai bentstiofeeni, jolla on kaava IIA:

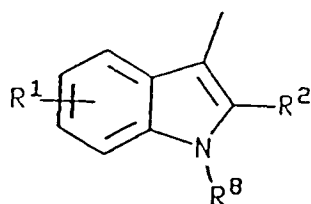
30



(IIA)

35 jossa ryhmillä R^1 ja R^2 on edellä annettu merkitys.

Edullisemmin ryhmä A on indoli, jolla on kaava IIB:

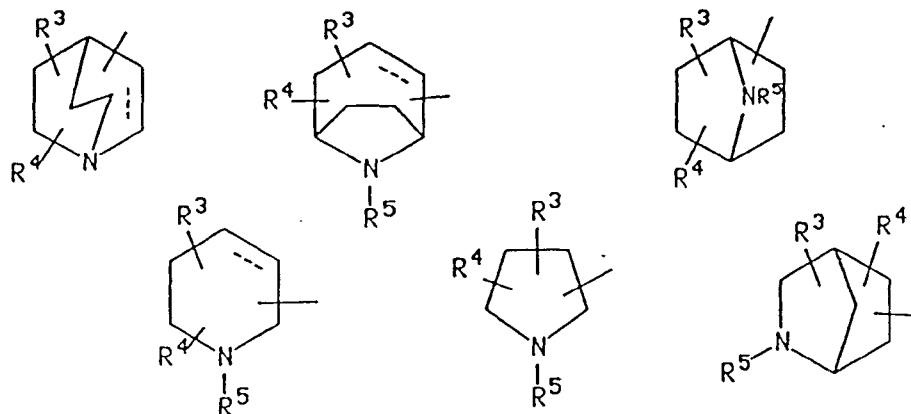


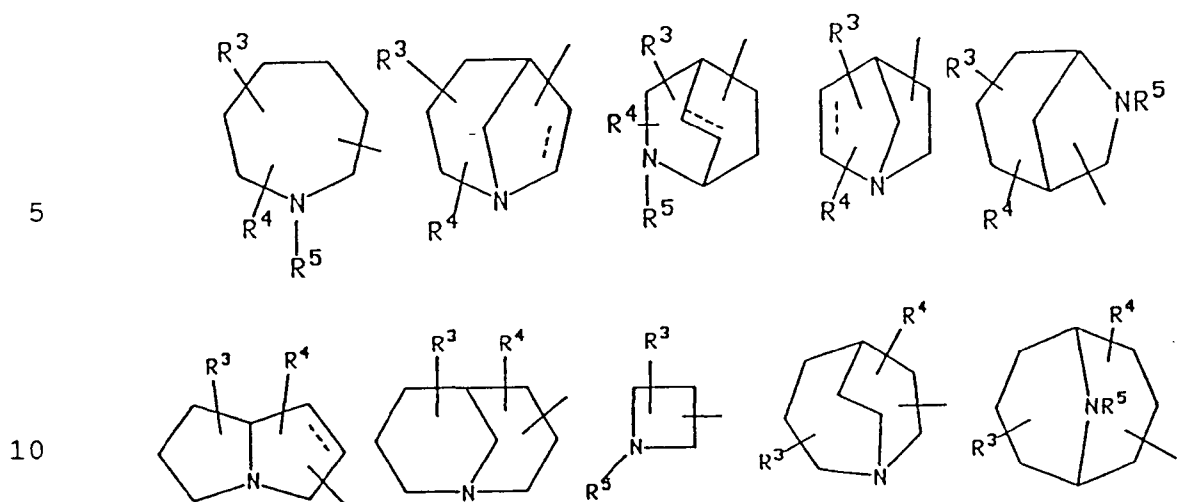
(IIB)

jossa ryhmillä R^1 , R^2 ja R^8 on edellä annettu merkitys. Edullisesti R^1 ja R^8 ovat toisistaan riippumatta vety tai metyyli, ja R^2 on vety.

Alkyleeniketju E voi olla esimerkiksi metyleeni, etyleeni, 1-metyylietyleeni, propyleeni, 2-metyyllipropyleeni, hydroksimetyleeni, 1-hydroksietyleeni tai fenyyli-metyleeni. Vaihtoehtoisesti ryhmä E voi olla yksinkertainen sidos, niin että ryhmä F on liittynyt suoraan renkaaseen.

Jos ryhmä F on atsasyklinen tai atsabisyklinen rengassysteemi, se on ei-aromaattinen rengassysteemi, jossa yksi typpi atomi on ainoana heteroatomina. Edullisesti rengassysteemissä on 4 - 10 renkaan muodostavaa atomia, edullisemmin 5 - 9 renkaan muodostavaa atomia. Bisyklinen systeemi voi olla kondensoitu, spiro- tai siltasysteemi. Esimerkkejä edullisista rengassysteemeistä ovat





joissa katkoviiva esittää mahdollista kemiallista sidosta;

15 R^3 ja R^4 ovat toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_4 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenylyli, C_2 - C_4 -alkynylyli, halogeeni, C_1 - C_4 -alkoksi, hydroksyyli, karboksyyli tai C_1 - C_4 -alkoksikarbonyyli, tai R^3 ja R^4 ovat yhdessä karbonyyli; ja

20 R^5 on vety, C_1 - C_4 -alkyyli, C_2 - C_4 -alkenylyli tai C_2 - C_4 -alkynylyli.

On syytä huomata, että atsasyklisen tai atsabisyklisen renkaan typpiatomilla voi olla vapaa elektronipari.

On myös syytä huomata, että substituentit R^3 ja R^4 voivat olla missä atsasyklisen tai atsabisyklisen rengassysteemin asemassa tahansa, mukaan lukien liittymiskohta ryhmään E. Lisäksi on syytä vielä huomata, että atsasyklisen tai atsabisyklisen rengassysteemin liittymiskohta ryhmään E voi olla missä rengassysteemin asemassa tahansa.

30 Edullisesti ryhmä R^3 on vety tai metyyli, ja R^4 on vety, C_1 - C_4 -alkoksi, C_1 - C_4 -alkyyli tai hydroksyyli, edullisemmin metoksi, metyyli tai hydroksyyli. Edullisemmin sekä R^3 että R^4 ovat vety.

35 Edullisesti atsasyklinen tai atsabisyklinen rengassysteemi on pyrrolidiini, piperidiini, tetrahydropyridiini, atsanorbornaani, kinuklidiini, isokinuklidiini, atsa-

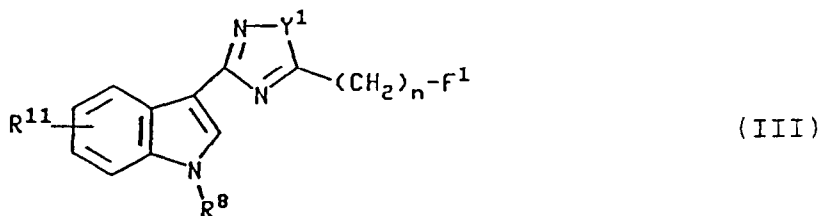
bisyklo[3.2.1]oktaani tai atsabisyklo[3.3.1]nonaani, joista mikä tahansa voi olla mahdollisesti substituoitu metoksilla, metyyllillä tai hydroksyyllillä.

Jos ryhmä F on $-NR^aR^b$, edullisia esimerkkejä tästä ryhmästä ovat amino, alkyyliamino kuten metyyliamino, di-
 5 alkyyliamino kuten dimetyyliamino ja di(aralkyyli)amino kuten dibentsyyliamino.

Alkyyli-, alkenyyli- ja alkynyyli-ryhmät, joita tarkoitetaan missä tahansa edellä olevassa kaavassa, voivat
 10 olla suoraketjuisia, haaroittuneita tai syklisiä. Siis esimerkiksi edullisiin alkyyliryhmiin kuuluvat metyyli, etyyli, n- ja isopropyli, n-, sek.- iso- tai tert.-butyyli ja syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli tai sykloheksyyli, edullisesti alenyyli-ryhmiin kuuluvat vinyyli
 15 ja allyyli ja edullisesti alkynyyli-ryhmiin kuuluu propargyyli.

Yhteen tämän keksinnön suojapiiriin kuuluvien yhdisteiden sivuryhmään kuuluvat yhdisteet, joilla on kaava
 III:

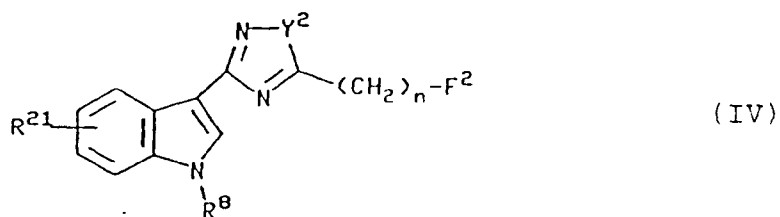
20



25

jossa ryhmällä R^8 on edellä esitetty merkitys, Y^1 on happi tai rikki, n on 0, 1 tai 2; R^{11} on vety, hydroksyyli tai hydroksimetyyli, ja R^1 on ryhmä, jolla on kaava $-NR^aR^b$,
 30 joka on määritelty edellä.

Toiseen tämän keksinnön suojapiiriin kuuluvien yhdisteiden sivuryhmään kuuluvat yhdisteet, joilla on kaava IV:



jossa ryhmällä R^8 on edellä esitetty merkitys, Y^2 on happi tai rikki, n on 0, 1 tai 2, R^{21} on vety, halogeeni, syano tai C_1-C_6 -alkyyli, ja F^2 on ei-aromaattinen atsasyklinen tai atsabisyklinen rengassysteemi; erityisesti yhdisteet, joissa F^2 on piperidiini, tetrahydropyridiini, atsanorbor-naani, kinuklidiini, isokinuklidiini, 8-atsabisyklo-[3.2.1]oktaani tai atsabisyklononaani.

Useimmilla tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on vähintään yksi asymmetriakeskus ja usein useampia kuin yksi, ja sen vuoksi ne voivat esiintyä sekä enantiomeereinä että diastereomeereinä. Erityisesti ne yhdisteet, joissa on epäsymmetrinen atsabisyklinen rengassysteemi, voivat olla ekso- ja endodiastereomeereinä. On otettava huomioon, että keksintö kattaa kaikki sellaiset isomeerit ja niiden seokset.

Tämän keksinnön suojapiiriin kuuluvat myös uusien yhdisteiden suolat. On tärkeää, että yhdisteiden suolat, joita käytetään lääketieteessä, ovat ei-toksisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Muita suoloja voidaan käyttää kuitenkin valmistettaessa keksinnön mukaisia yhdisteitä tai niiden ei-toksisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja. Haptoadditiosuoloja voidaan valmistaa esimerkiksi sekoittamalla yhdisteen liuos farmaseuttisesti hyväksyttävän ei-toksisen hapon kuten vetykloridihapon, fumaarihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, etikkahapon, sitruunahapon, viinihapon, hiilihapon tai fosforihapon liuoksen kanssa. Amiiniryhmien suolat voivat käsittää myös kvaternaariset ammoniumsuolat, joissa aminoryhmän typpi-

atomiin on liittynyt alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli- tai aralkyyli-ryhmä. Jos uusissa yhdisteissä on karboksyylihap-
poryhmä, keksintö käsittää myös sen suolat, edullisesti
sen ei-toksiset farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ku-
5 ten natrium-, kalium- ja kalsiumsuolat.

Erityisiin tämän keksinnön mukaisiin yhdisteisiin
kuuluvat

- 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-
atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 10 2-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-
atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 1-metyyli-3-[5-dimetyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-
yyli]indoli;
- [3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]me-
15 tyylitrimetyyliammoniumjodidi;
- 1-metyyli-4-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-
5-yyli]piperidiini;
- 1,1-dimetyyli-4-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadi-
atsol-5-yyli]piperidiinijodidi;
- 20 1-metyyli-3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-
5-yyli]piperidiini;
- 1,1-dimetyyli-3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadi-
atsol--5-yyli]piperidiinijodidi;
- 1-metyyli-3-[5-aminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indo-
25 li;
- 1-metyyli-3-[5-metyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-
yyli]indoli;
- 3-[3-(5-fluori-1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-
5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 30 1-metyyli-3-[5-dimetyyliaminoetyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-
yyli]indoli;
- 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-8-
metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani;
- 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
35 1,2,5,6-tetrahydropyridiini;

- 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini;
- 3-[5-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 5 3-[4-(5-syanoindol-3-yyli)-1,3-tiatsol-2-yyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini;
- 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsa-2-metoksibisyklo[2.2.2]oktaani;
- 1-metyyli-3-[5-(2-aminoetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-indoli;
- 10 1-metyyli-3-[5-(2-N-metyyliaminoetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli;
- 1-metyyli-3-[5-(2-(1-piperidyyli)etyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli;
- 15 3-[3-(1-metyyli-indol-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 2-metyyli-6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 20 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.1]heptaani;
- 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 25 3-[3-(1H-indatsol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 3-[3-(1H-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 3-[3-(1,7-dimetyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 30 4-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini;
- 3-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini;
- 35 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli]-1-

atsabisyklo[2.2.1]heptaani;
3-[3-(1H-indol-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsa-
bisyklo[2.2.2]oktaani;
ja niiden suolat ja lääkkeiden esiasteet.

5 Tämä keksintö käsittää siis myös farmaseuttisen
koostumuksen, joka koostuu keksinnön mukaisesta yhdistees-
tä ja farmaseuttisesti hyväksyttävästä kantaja-aineesta.

 Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa suun
kautta, ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti tai peräsuolen
10 kautta, niin että päivittäinen annos on noin 0,01 - 10
mg/kg ruumiin painoa, edullisesti noin 0,1 - 1 mg/kg, ja
niitä voidaan antaa 1 - 4 kertaa päivässä.

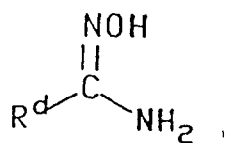
 Tämän keksinnön mukaiset farmaseuttiset valmisteet
ovat edullisesti kerta-annoksen muodossa kuten tablettei-
15 na, pillereinä, kapseleina, pulvereina, raemaisina tuot-
teina, steriileinä parenteraalisina liuoksina tai suspen-
sioina tai peräpuikkoina, jotka annetaan oraalisesti, pa-
renteraalisesti tai rektaalisesti. Kiinteiden koostumusten
kuten tablettien valmistamiseksi pääasiallinen tehokas ai-
20 neosa sekoitetaan farmaseuttiseen kantaja-aineeseen, esim.
tavallisiin tabletointiaineisiin kuten maissitärkkelyk-
seen, laktoosiin, sakkaroosiin, sorbitoliin, talkkiin,
steariinihappoon, magnesiumstearaattiin, dikalsiumfosfaat-
tiin tai kumeihin ja muihin farmaseuttisiin laimentimiin,
25 esim. veteen, jotta saataisiin kiinteä esivalmistekoosu-
mus, joka sisältää tämän keksinnön mukaisen yhdisteen tai
sen farmaseuttisesti hyväksyttävän ei-toksisen suolan
homogeenisen seoksen. Kun puhutaan näistä esivalmistekoos-
tumuksista homogeenisina, tarkoitetaan, että aktiivinen
30 aineosa on jakautunut tasaisesti koko koostumukseen, niin
että koostumus voidaan jakaa helposti yhtä tehokkaisiin
annosyksiköihin kuten tableteiksi, pillereiksi tai kapse-
leiksi. Tämä kiinteä esivalmistekoostumus jaetaan sen jäl-
keen edellä kuvatun kaltaisiin yksittäisannosmuotoihin,
35 jotka sisältävät 0,1 - noin 500 mg tämän keksinnön mukais-

ta tehokasta aineosaa. Uusia koostumuksia sisältävät tabletit tai pillerit voidaan päällystää tai käsitellä muuten niin, että saadaan annosmuoto, jolla on etuna pidentynyt vaikutusaika. Tabletti tai pilleri voi koostua esimerkiksi sisemmästä ja ulommasta annoskomponentista, jolloin jälkimmäinen muodostaa kuoren edellisen päälle. Kaksi komponenttia voidaan erottaa enteerisellä kerroksella, jonka tarkoituksena on estää hajoaminen mahalaukussa ja estää sisemmän komponentin joutuminen kosketuksiin pohjukaissuolen kanssa tai viivästyttää vapautumista. Tällaisiin enteerisiin kerroksiin tai päällysteisiin voidaan käyttää erilaisia materiaaleja, joihin kuuluu joukko polymeerihappoja tai polymeerihappojen ja erilaisten materiaalien kuten shellakan, setyylialkoholin ja selluloosa-asetaatin seoksia.

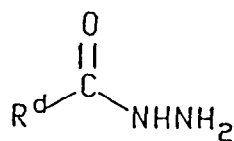
Nestemuotoja, joissa tämän keksinnön mukaiset uudet koostumukset voidaan antaa annettaessa lääkettä suun kautta tai ruiskeena, ovat vesiliuokset, sopivan makuiseksi tehdyt siirapit ja maustetut emulsiot, joita valmistetaan syötäviksi kelpaavien öljyjen kuten puuvillansiemenöljyn, seesamöljyn, kookosöljyn tai pähkinäöljyn kanssa, samoin kuin eliksiirit ja muut sen kaltaiset farmseuttiset kantaja-aineet. Sopivia vesisuspensioissa käytettäviä dispersioivia tai suspendoivia aineita ovat synteettiset ja luonnonkumit kuten tragantti, akaasiakumi, alginaatti, dekstraani, natriumkarboksimeetyyliselluloosa, metyyliiselluloosa, polyvinyylipyrrolidoni ja gelatiini.

Tämän keksinnön mukaisia koostumuksia voidaan valmistaa menetelmällä, johon kuuluu kaavan R^C-CO_2H mukaisen karboksyylihapon reaktiivisen johdannaisen reaktio joko kaavan V tai kaavan VI mukaisen yhdisteen tai edellisten suolan kanssa:

5



(V)



(VI)

10 jossa yksi ryhmistä R^c tai R^d on kaavan A mukainen ryhmä ja toinen on kaavan -E-F mukainen ryhmä, jotka on määritelty edellä kaavan I yhteydessä.

Sopivia kaavan $\text{R}^c\text{-CO}_2\text{H}$ mukaisen hapon johdannaisia ovat esterit, esimerkiksi $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyliesterit, tioesterit, esimerkiksi pyridyylitioesterit, happoanhydridit, 15 esimerkiksi $(\text{R}^c\text{CO})_2\text{O}$, happohalogenidit, esimerkiksi happokloridit, ortoesterit ja primaariset, sekundaariset ja tertiaariset amidit.

Edullinen hapon $\text{R}^c\text{-CO}_2\text{H}$ reaktiivinen johdannainen on kaavan VII mukainen iminoeetterijohdannainen:

20



25 jossa R on $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli.

Jos käytetään kaavan V mukaista yhdistettä, reaktiotuote on 1,2,4-oksadiatsoli. On syytä huomata, että kaavan V mukainen yhdiste voi olla myös vaihtoehtoisena tautomeerisena muotona VA:

30



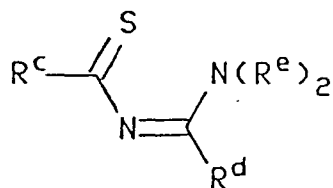
35

3-substituoitua 1,2,4-oksadiatsol-5-yyliyhdistettä

saadaan, jos R^C on ryhmä -E-F ja R^d kaavassa V on ryhmä A, kun taas 5-substituoitua 1,2,4-oksadiatsol-3-yyliyhdistettä saadaan tämän keksinnön mukaisella menetelmällä, kun R^C on ryhmä A ja R^d on ryhmä -E-F. Hapon R^C -CO₂H edullinen reaktiivinen johdannainen on tässä tapauksessa C₁-C₄-alkyyliesteri. Reaktio on edullista toteuttaa tetrahydrofuuraanissa, dimetyyliformamidissa tai alemmassa alkanolissa kuten etanolissa, propanolissa tai isopropanolissa lämpötilassa noin 20 - 100 °C noin 1 - 6 tunnin ajan.

Jos käytetään kaavan VI mukaista yhdistettä, tämän keksinnön mukaisen menetelmän tuote on 1,3,4-oksadiatsoli. Tässä tapauksessa edullinen hapon R^C -CO₂H reaktiivinen johdannainen on kaavan R^C C(OR^P)₃ mukainen ortoesteri, jossa R^P on C₁-C₃-alkyyli. Prosessia on edullista nopeuttaa kuumentamalla hydratsidia VI ortoesterin kanssa liuottimessa kuten metanolissa refluksoitumislämpötilassa noin 2 - 8 tunnin ajan. Kaavan R^d ·CO·NH·N=C(R^C)OR^P mukainen väliaine voidaan eristää haihduttamalla liuotin. Väliaine käsitellään sen jälkeen vahvalla emäksellä kuten kaliumt-butoksidilla tai 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eenillä butanolissa noin 10 - 24 tunnin ajan lämpötilassa noin 90 - 150 °C.

Kaavan I mukainen 1,2,4-tiadiatsoli voidaan valmistaa menetelmällä, johon kuuluu kaavan VIII mukaisen yhdisteen syklistointi:



(VIII)

30

jossa kaavassa ryhmillä R^C ja R^d on edellä annettu merkitys ja R^e on vety tai alkyyli-ryhmä.

Kaavan VIII mukaisen yhdisteen syklistointi voidaan suorittaa käyttämällä aminoivaa ainetta kuten hydroksyy-

35

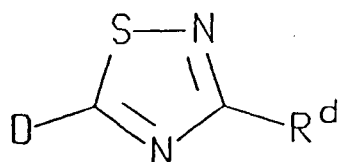
liamiini-O-sulfonihappoa alemmassa alkoholissa kuten metanolissa, etanolissa tai propanolissa pyridiinin läsnä ollessa lämpötilassa $-20 - 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ noin 1 - 6 tunnin ajan.

Kaavan VIII mukaisten yhdisteiden, joissa R^e on vety, syklisointi voidaan suorittaa käyttämällä hapetinta kuten bromia, jodia, vetyperoksidia tai typpihappoa.

1,2,4-tiadiatsoleja voidaan valmistaa myös sykloaditoidimalla nitriilisulfidia $R^c-C\equiv N^+-S^-$ kaavan R^dCN mukaisella nitriilillä, jolloin ryhmällä R^c ja R^d on edellä annettu merkitys.

Eräs menetelmä tämän keksinnön mukaisten 1,2,4-tiadiatsolien valmistamiseksi käsittää kaavan IX mukaisen tiadiatsolin

15



(IX)

reaktion reagenssin kanssa, jolla on anioni R^c , jolloin ryhmällä R^c ja R^d on edellä esitetty merkitys ja D on halogeeni. Yhdiste IX voidaan valmistaa käyttäen yleistä menetelmää, joka on kuvattu julkaisussa Chem. Ber. 90 (1957) 182.

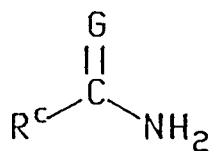
Reagensseihin, joilla voi olla anioni R^c , kuuluvat Grignardin reagenssi R^cMgHal (jossa Hal on halogeeni), organokupraattiyhdisteet kuten LiR^c_2Cu , organolitiumyhdisteet R^cLi tai yhdisteet, jotka stabiloivat anionia viereisen aktivoivan ryhmän kuten esterin tai enoloituvan ketoniryhmän avulla. Tässä tapauksessa viereinen esteri tai ketoniryhmä voidaan saada talteen prosessin päätyttyä tai se voidaan poistaa. Esimerkiksi esteriosa voidaan hydrolysoida tai dekarboksyloid.

Tämän keksinnön mukaisia 1,3,4-tiadiatsoleita voidaan valmistaa dehydraamalla kaavan $R^cCSNHNHCONR^sR^t$ mu-

kaista tiosemikarbatsidia, jossa ryhmällä R^c on edellä
 esitetty merkitys ja ryhmät R^s ja R^t ovat vety tai alkyy-
 liryhmä, kuivausaineella kuten rikkihapolla, polyfosfori-
 hapolla tai metaanisulfonihapolla ja sen jälkeen liittä-
 5 mällä ryhmä R^d tavallisia menetelmiä käyttäen.

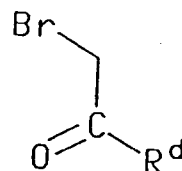
Tämän keksinnön mukaisia oksatsoleja ja tiatsoleja
 voidaan valmistaa antamalla amidin tai tioamidin, jolla
 on kaava X, reagoida kaavan XI mukaisen α -halogeeniketonin
 kanssa:

10



15

(X)



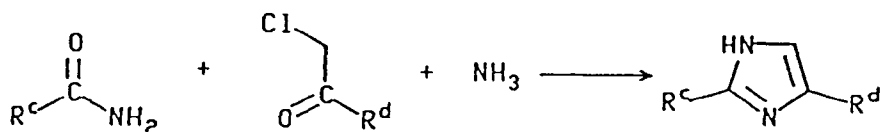
(XI)

joissa G on happi tai rikki ja ryhmillä R^c ja R^d on edellä
 annetut merkitykset. Tämän reaktion reaktio-olosuhteet on
 esitetty julkaisussa Synthesis 1975, 389.

20

Tämän keksinnön mukaisia imidatsoleja voidaan val-
 mistaa tavallisilla tavoilla, joita on esitetty julkaisus-
 sa Advances in Heterocyclic Chemistry 12 (1970) 104. Eräs
 edullinen prosessi on esitetty seuraavasti:

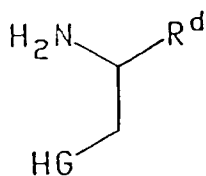
25



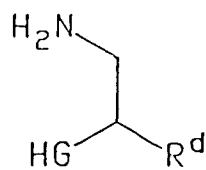
30

Tämä keksinnön mukaisia oksatsoliini- ja tiatsoliini-
 niyhdisteitä voidaan valmistaa käyttäen menetelmää, jossa
 kaavan R^c-CO_2H mukaisen karboksyylihapon reaktiivisen joh-
 dannaisten annetaan reagoida kaavan XII tai kaavan XIII
 mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa:

35



(XII)

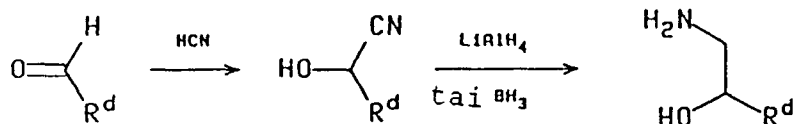


(XIII)

jolloin G on happi tai rikki ja ryhmillä R^c ja R^d on edellä annetut merkitykset.

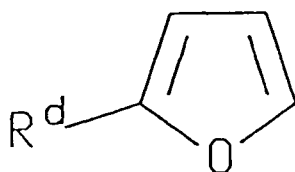
Valmistusta voidaan sopivasti nopeuttaa kondensoimalla lähtöaineita tionyylikloridin, fosforioksikloridin tai trifenyylifosfiini/dietyyliatsodikarboksylaatin läsnä ollessa.

Kaavan XIII mukainen välituote voidaan valmistaa tavallisin menetelmin esimerkiksi seuraavalla tavalla:



Tämän keksinnön mukaisia isoksatsoliiniyhdisteitä voidaan valmistaa antamalla nitriilioksidin reagoida sopivan alkeenin kanssa.

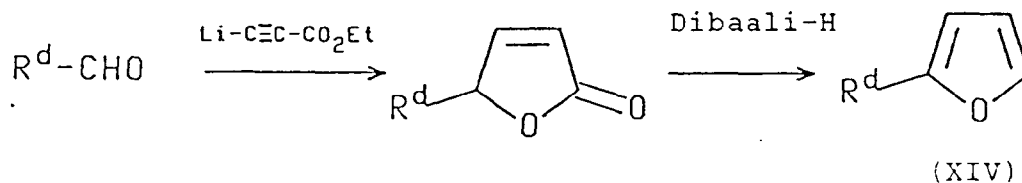
Tämän keksinnön mukaisia furaaneja voidaan valmistaa esimerkiksi antamalla kaavan XIV mukaisen yhdisteen



(XIV)

reagoida reagenssin kanssa, jolla on anioni R^c , jossa ryhmillä R^c ja R^d on edellä annettu merkitys ja jossa anionin R^c mahdollisesti omaava reagenssi on edullisesti sellainen, joka on esitetty kaavan IX yhteydessä.

Kaavan XIV mukaisia välituotteita voidaan valmistaa tavallisin menetelmin, esimerkiksi seuraavasti:



Atsasyklinen tai atsabisyklinen osa voidaan liittää molekyyliin käyttäen tekniikan tason mukaisia menetelmiä, erityisesti menetelmiä, joita on kuvattu EP-hakemusjulkaisussa 0239309.

5 Kun jokin edellä kuvatuista menetelmistä on toteutettu, substituentti voidaan muuttaa toiseksi. Esimerkiksi aminoryhmä voidaan muuttaa klooriksi, hydratsoksi, ryhmäksi $-NHNH_2$, diatsoiumin, $-N_2$, välityksellä. Samoin kloorisubstituentti voidaan muuttaa metoksiksi antamalla sen
10 reagoida nukleofiilin kuten metoksidin kanssa, alkoksikarbonyyliryhmät voidaan muuttaa karboksyylin avulla aminosubstituentiksi $-NH_2$, ja metoksi voidaan muuttaa hydroksyyliksi käsittelemällä väkevällä vetybromidihapolla.

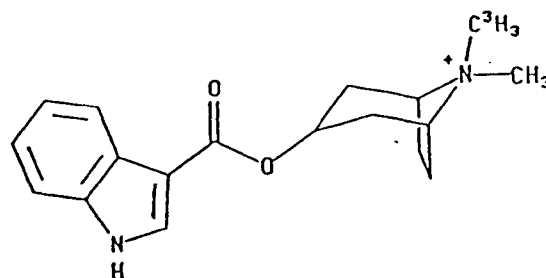
Missä tahansa edellä kuvatuissa reaktioissa voi
15 olla välttämätöntä ja/tai toivottavaa suojata yhdisteiden herkäät ryhmät. Jos ryhmään R^C ja/tai R^d sisältyy esimerkiksi amino-, karboksyyli-, keto-, hydroksyyli- tai tioliryhmiä, ne voidaan suojata tavallisella tavalla. Sopivia hydroksyyliiryhmän suojaryhmiä ovat silyyliiryhmät kuten
20 trimetyylisilyyli tai t-butyylidimetyylisilyyli ja eetteröivät ryhmät kuten tetrahydropyranyyli, ja aminoryhmien suojaryhmiin kuuluvat bentsyylioksikarbonyyli ja t-butoksikarbonyyli. Ketoryhmiä voidaan suojata ketaalina. Karboksyyliiryhmiä suojataan edullisesti pelkistetyssä muodossa
25 kuten vastaavina suojattuina alkoholeina, jotka voidaan sen jälkeen hapettaa, jolloin saadaan haluttu karboksyyli-ryhmä. Tioliryhmiä voidaan suojata muodostamalla disulfideja joko tiolilla itsellään tai käyttäen toista tiolia, jolloin muodostuu sekadisulfidi. Suojaavat ryhmät voidaan
30 poistaa missä tahansa sopivassa halutun yhdisteen synteesin vaiheessa yleisten menetelmien mukaisesti.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden oksennusta
35 ehkäisevää vaikutusta voidaan tutkia käyttämällä Bezold-

Jarisch-testiä (Nature 316 (1985) 126), tai eläinmallien avulla tuskatiloja (ks. esim. Br. J. Pharmac. 93 (1988) 985), skitsofreniaa (ks. esim. Eur. J. Pharmac. 138 (1987) 303) tai kognitiivisia toimintoja (passiivinen välttämiskoe).

Tietyt tämän keksinnön mukaiset yhdisteet toimivat 5-HT₃-reseptoreina, ja tämä voi saada aikaan osittain tai kokonaan näiden yhdisteiden farmakologisen vaikutuksen. Keksinnön mukasten yhdisteiden 5-HT₃-sitoutumista tutkittiin käyttäen koejärjestelyä, joka on kuvattu kirjallisuudessa (Nature 330 (1987) 716), mutta viitteessä käytetyn yhdisteen GR-65630 sijasta radioaktiivisena ligandina käytettiin kaavan XV mukaista ³H-metyloitua kvaternaarista johdannaista:



(XV)

Kaikkien esimerkkien mukaisilla yhdisteillä 5-HT₃-reseptori-affiniteetti K_i (dissosiaatiovakio radioaktiivisen ligandin korvautumiselle) on suurempi kuin 100 nM.

Esimerkki 1

3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

a) [1-metyyli-indol-3-yyli]amidioksiimi

Liuosta, joka sisälsi hydroksyyliamiinihydrokloridia (1,3 g), kaliumkarbonaattia (3,5 g) ja 1-metyyli-indoli-3-nitriiliä (2 g) absoluuttisessa etanolissa (100 ml), kuumennettiin refluksoiden 8 tunnin ajan. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännöstä uutettiin eetterillä (2 x 100 ml), liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kiteyttämällä uudelleen

CH₂Cl₂:n ja asetonin seoksesta, jolloin saatiin [1-metyyli-indol-3-yyli]amidioksiimi valkoisena kiinteänä aineena (2,9 g), sp. 110 °C (hajoaa);

5 δ_H (360 MHz, CDCl₃): 3,6 (3H, s, NMe); 6,8-7,0 (2H, m, H-5, H-6); 7,11 (1H, d, J = 8 Hz, H-7); 7,20 (1H, s, H-2); 7,90 (1H, d, J = 8 Hz, H-4); M/Z = 173 (25 %), 158 (40), 156 (100), 114 (20).

b) 3-[3-(metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

10 1-metyyli-indol-3-yyliamidioksiimia (0,94 g) liuotettiin vedettömään DMF:in (30 ml), johon oli lisätty 4-Å molekyyliseuloja (2 g). Kun sekoitusta oli jatkettu 15 min, lisättiin natriumhydridiä (0,18 g 80-% dispersiota öljyssä) ja seosta sekoitettiin vielä 15 min, ennen kuin
15 lisättiin 3-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaania (1,2 g). Saatu seos lämmitettiin lämpötilaan 100 °C 1 tunnin ajaksi ja sen jälkeen jäädytettynä huoneen lämpötilaan suodatettiin ja haihdutettiin liuotin. Sen jälkeen jäännös puhdistettiin kromatografoimalla alumiinioksidilla käyttäen
20 eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta, jolloin saatiin väritöntä öljyä (0,9 g). Tätä puhdistettiin edelleen käsittelemällä oksaalihapon eetteriliuoksella, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä, sp. 163 °C (asetoni);

25 Saatu C 55,34; H 5,17; N 12,08; Yhdisteelle

C₂₀H₂₂N₄O₅ laskettu C 55,74; H 5,34; N 12,38 %;

30 δ_H (360 MHz, D₂O): 1,78-2,08 (6H, m, 3 x CCH₂); 2,55 (1H, bm, CH); 3,29-3,39 (4H, m, 2 x CH₂N); 3,66-3,88 (3H, m, CH₂N, -CH-); 3,88 (3H, s, NMe); 7,25-7,33 (2H, m, H-5, H-6); 7,58 (1H, d, J = 8 Hz, H-7); 8,05 (1H, d, J = 8 Hz, H-4); 8,16 (1H, s, H-2); M/Z 308 (M⁺, vapaa emäs, 25 %) 225 (10), 154 (45), 91 (100).

Esimerkki 2

35 2-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

Tätä valmistettiin 1-metyyli-indol-3-yyliamidioksiimista (0,94 g) ja 2-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.2]-oktaanista (1,2 g) käyttäen esimerkin 1 mukaista menetelmää. Tuote puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja asetonin seosta (99:1 → 90:10), jolloin saatiin väritöntä öljyä (1,0 g). Oksalaatti valmistettiin edellä kuvatulla tavalla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 210 °C;

Saatu C 59,89; H 5,65; N 13,90; yhdisteelle $C_{20}H_{22}N_4O_5$ laskettu C 60,02; H 5,59; N 13,99 %;

δ_H (360 MHz, D_2O): 1,8-2,6 (9H, m, 3 x CH_2), 2,5 (1H, leveä s, CH); 3,27-3,47 (4H, m, 2 x CH_2N); 3,90 (3H, s, NMe); 5,12 (1H, t, J = 8 Hz, CHN); 7,26-7,36 (2H, m, H-5, H-6); 7,60 (1H, d, J = 8 Hz, H-7); 8,04 (1H, d, J = 8 Hz, H-4); 8,15 (1H, s, H-2); M/Z 308 (M^+ vapaalle emäkselle, 25 %) 156 (30), 155 (100).

Esimerkki 3

1-metyyli-3-[5-(dimetyyliaminometyyli-1,2,4-oksa-diatsol-3-yyli)]indoli-hydrokloridi

(1-metyyli-indol-3-yyli)amidioksiimia (0,9 g) liuotettiin tyypiatmosfäärissä vedettömään THF:in (30 ml), joka sisälsi 4-Å molekyyliseuloja (2 g). Kun liuosta oli sekoitettu 30 min, lisättiin natriumhydridiä (0,10 g 80-% dispersiota öljyssä) ja seosta sekoitettiin edelleen 15 min. Lisättiin etyyli-N,N-dimetyyliaminoglysiinin (1,31 g) liuos THF:ssa (10 ml) ja seosta kuumennettiin refluksoiden 1 tunnin ajan. Sen jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja asetonin seosta, jolloin saatiin väritöntä öljyä (0,7 g).

Näyte (300 mg) liuotettiin eetteriin (5 ml) ja lisättiin HCl:n etanoliliuosta, saostuma kiteytettiin uudel-

leen asetonista, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä vaaleana kermanvärisenä kiinteänä aineena, sp. 197 °C;

Saatu C 57,39; H 5,84; N 19,00; yhdisteelle
 5 $C_{14}H_{17}N_4O_4Cl$ laskettu C 57,43; H 5,85; N 19,14 %;
 δ_H (360 MHz): 3,13 (6H, s, NMe_2); 3,75 (3H, s, NMe); 4,79 (2H, s, CH_2N); 7,29 (2H, m, H-5, H-6); 7,47 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7); 7,73 (1H, s, H-2); 7,87 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-4); M/Z 256 (60 %), 213 (55), 171 (100), 156
 10 (70).

Esimerkki 4

[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]metyylitrimetyyliammoniumjodidi

Metyylijodidia (164 mg) lisättiin sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 1-metyyli-3-[3-(5-dimetyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsoyylilindolia (300 mg) vedettömässä asetonissa (30 ml). Kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 2 tuntia, saostuma erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä
 15 valkoisena kiinteänä aineena (400 mg), sp. 218 °C (haj.);

Saatu C 45,15; H 4,77; N 13,89; yhdisteelle
 $C_{15}H_{19}N_4OI$ laskettu C 45,24; H 4,80; N 14,06 %;
 δ_H (360 MHz): 3,32 (9H, s, N^+Me_3); 3,93 (3H, s, NMe); 5,11 (3H, s, CH_2N^+); 7,25-7,35 (2H, m, H-5, H-6);
 25 7,80 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7); 8,03 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-4); 8,22 (1H, s, H-2);

M/Z 259 (20 %), 216 (30), 214 (55), 139 (100).

Esimerkki 5

1-metyyli-4-[3-(metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]piperidiini-vetyoksalaatti
 30

Tätä valmistettiin (1-metyyli-indol-3-yyli)amidioksiimista (0,94 g) ja metyyli-1-metyylipiperidiini-4-karboksylaattista (2 g) käyttäen esimerkissä 3 kuvattua menetelmää. Tuote puhdistettiin alumiinioksidilla käyttäen
 35 eluenttina dikloorimetaanin ja etyyliasetaatin seosta

(2:1 -> 1:1), jolloin saatiin väritöntä öljyä (1,4 g). Oksalaatti valmistettiin edellä kuvatulla tavalla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 198 °C;

5 Saatu C 59,00; H 5,63; N 14,35; yhdisteelle

$C_{19}H_{22}N_4O_5$ laskettu C 59,00; H 5,74; N 14,49 %;

δ_H (360 MHz, DMSO): 2,08-2,33 (4H, m, 2 x CH_2);
2,76 (3H, s, Me); 3,11 (2H, leveä t, $J = 11$ Hz, CH_2N);
3,37-3,50 (3H, m, $-CH_2N$ ja $-CH$); 3,89 (3H, s, NMe); 7,22-
10 7,32 (2H, m, H-5, H-6); 7,57 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-7); 8,03
(1H, d, $J = 6$ Hz, H-4); 8,14 (1H, s, H-2); m/z 296 (M^+
vapaalle emäkselle, 10 %), 196 (10), 152 (35), 123 (50),
96 (100), 90 (70).

Esimerkki 6

15 1,1-dimetyyli-4-[3-(metyyliindol-3-yyli)-1,2,4-ok-
sadiatsol-5-yyli]piperidiinijodidi

Metyylijodidia (200 mg) lisättiin huoneen lämpötilassa liuokseen, joka sisälsi 1-metyyli-4-[3-(metyyliindol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]piperidiiniä (300 mg)
20 vedettömässä asetonissa (20 ml) ja jota sekoitettiin koko ajan. Kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 2 tunnin ajan, saostuma erotettiin suodattamalla ja kuivatettiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (300 mg), sp. 246 °C;

25 Saatu C 49,00; H 5,30; N 12,51; yhdisteelle

$C_{18}H_{23}N_4OI$ laskettu C 49,32; H 5,29; N 12,78 %;

δ_H (360 MHz, DMSO): 2,25-2,35 (4H, m, 2 x CH_2);
3,14 (3H, s, NMe); 3,18 (3H, s, NMe); 3,41 (1H, m, CH);
3,48-3,56 (4H, m, 2 x CH_2N); 3,90 (3H, s, NMe); 7,22-7,33
30 (2H, m, H-5, H-6); 7,58 (1H, d, $J = 7$ Hz, H-7); 8,05 (1H,
d, $J = 7$ Hz, H-4); 8,12 (1H, s, H-2);

M/Z (ei M^+), 199 (90), 140 (100), 96 (90).

Esimerkki 7

35 1-metyyli-3-[3-(metyyliindol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]piperidiini-vetyoksalaatti

Tätä valmistettiin 1-metyyli-indol-3-yyliamidioksiimista (0,94 g) ja 1-metyylipiperidiini-3-karboksylaatista (2 g) käyttäen esimerkissä 3 esitettyä menetelmää. Tämä puhdistettiin alumiinioksidilla käyttäen eluenttina
 5 dikloorimetaanin ja etyyliasetaatin seosta (2:1 -> 1:1), jolloin saatiin väritöntä öljyä (1,4 g). Oksalaatti valmistettiin edellä kuvatulla tavalla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 217 °C;

Saatu C 60,10; H 5,59; N 14,15; yhdisteelle

10 $C_{19}H_{22}N_4O_5$ laskettu C 59,06; H 5,74; N 14,49 %;

δ_H (360 MHz, DMSO): 1,74-2,14 (4H, m, 2 x CH_2); 2,77 (3H, s, Me); 2,89 (1H, m, CH), 3,19-3,74 (4H, m, CH); 3,19-3,74 (4H, m, CH_2N); 3,90 (3H, s, NMe); 7,22-7,33 (2H, m, H-5, H-6); 7,57 (1H, d, J = 7 Hz, H-7); 8,04 (1H, d, J = 7 Hz, H-4); 8,19 (1H, s, H-2);

M/Z 296 (M^+ , vapaa emäs, 10 %), 186 (60), 168 (32), 142 (45), 126 (90), 82 (100).

Esimerkki 8

1,1-dimetyyli-3-[3-(metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-
 20 oksadiatsol-5-yyli]piperidiinijodidi

Metyylijodidia lisättiin huoneen lämpötilassa liuokseen, joka sisälsi 1-metyyli-3-[3-(metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]piperidiiniä (300 mg) vedettömässä asetonissa (20 ml) ja jota sekoitettiin. Kun
 25 sekoitus oli jatkunut 2 tuntia huoneen lämpötilassa, saostuma erotettiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (300 mg), sp. 250 °C;

Saatu C 49,09; H 5,34; N 12,34; yhdisteelle

$C_{18}H_{23}N_4OI$ laskettu C 49,32; H 5,29; N 12,78 %;

30 δ_H (360 MHz, DMSO): 1,68-2,18 (4H, m, 2 x CH_2); 3,21 (3H, s, NMe); 3,24 (3H, s, NMe); 3,40-4,06 (5H, m, 2 x CH_2 , CH); 3,94 (3H, s, NMe); 7,23-7,34 (2H, m, H-5, H-6); 7,58 (1H, d, J = 7 Hz, H-7); 8,04 (1H, d, J = 7 Hz, H-4); 8,10 (1H, s, H-2);

35 M/Z 311 (100), 185 (30), 93 (59).

Esimerkki 9

1-metyyli-3-[5-aminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli-vetytrifluoriasetaatti

a) 1-metyyli-3-[5-t-butoksykarbonyyliaminometyyli-
5 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli

Tätä yhdistettä valmistettiin 1-metyyli-indol-3-
yylamidiodioksimista (0,94 g) ja etyyli-N-t-butoksykarbo-
nyyliyglysinaatista (2 g) käyttäen esimerkissä 3 esitettyä
menetelmää. Tuote puhdistettiin silikageelillä käyttäen
10 eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin vaaleankel-
taista kiinteää ainetta (1,4 g), sp. 150 °C;

δ_H (360 MHz, $CDCl_3$): 1,48 (9H, s, t-Bu); 3,83 (3H,
s, NMe); 4,6 (2H, leveä s, CH_2N); 5,28 (1H, leveä s, NH);
7,25-7,37 (3H, m, H-5, H-6, H-7); 7,76 (1H, s, H-2); 8,20
15 (1H, d, J = 7 Hz, H-4);

M/Z 328 (M^+ , 60 %), 272 (40), 228 (25), 156 (100).

b) 1-metyyli-3-[5-aminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-
3-yyli]indoli-vetytrifluoriasetaatti

1-metyyli-3-[5-t-butoksykarbonyyliaminometyyli-
20 1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indolia (300 mg) liuotettiin di-
kloorimetaaniin (10 ml) lämpötilassa 0 °C, sen jälkeen
lisättiin trifluorietikkahappoa (0,5 ml) ja reaktioseoksen
annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan 30 min ajan. Reak-
tioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 12 tuntia,
25 ennen kuin se haihdutettiin alennetussa paineessa. Häännös
kiteytettiin kylmästä dikloorimetaanista, jolloin saatiin
valkoisia kiteitä (150 mg), sp. 178 °C;

Saatu C 48,74; H 3,74; N 15,97; yhdisteelle

$C_{14}H_{13}N_4O_3F_3$ laskettu C 49,13; H 3,83; N 16,37 %;

30 δ_H (360 MHz, DMSO): 3,92 (3H, s, NMe); 4,58 (2H,
s, CH_2N); 7,24-7,35 (2H, m, H-5, H-6); 7,60 (1H, d, J = 7
Hz, H-4); 8,07 (1H, d, J = 7 Hz, H-7); 8,10 (1H, s, H-2);
M/Z 228 (M^+ vapaalle emäkselle, 70 %), 171 (100), 156
(80).

Esimerkki 10

1-metyyli-3-[5-metyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli-vetytrifluoriasetaatti

a) 1-metyyli-3-[5-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli

1-metyyli-3-[5-t-butoksikarbonyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indolia (300 mg) liuotettiin vedettömään tetrahydrofuraaniin (10 ml) ja jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C typpiatmosfäärissä. Lisättiin natriumhydridiä (0,1 g) ja sen jälkeen seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 min, sen jälkeen laimennettiin eetterilä (20 ml) ja pestiin vedellä (10 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania, jolloin saatiin väritöntä öljyä (300 mg);

δ_{H} (360 MHz, CDCl_3): 1,43 (9H, leveä s, t-but); 3,09 (3H, leveä s, CH_3); 3,86 (3H, s, NMe); 4,6 (2H, leveä s, CH_2N); 7,25-7,39 (3H, m, H-5, H-6, H-7); 7,79 (1H, s, H-2); 8,22 (1H, d, $J = 7$ Hz, H-4).

b) 1-metyyli-3-[5-metyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli-vetytrifluoriasetaatti

Käyttäen esimerkin 7 mukaista menetelmää 1-metyyli-3-[5-t-butoksikarbonyyli-N-metyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indolista (300 mg) saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä (170 mg), sp. 195 °C;

Saatu C 50,37; H 4,28; N 15,37; yhdisteelle

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ laskettu C 50,56; H 4,24; N 15,72 %;

δ_{H} (360 MHz, DMSO): 2,80 (3H, s, CH_3); 3,92 (3H, s, NMe); 4,71 (2H, s, CH_2); 7,25-7,35 (2H, m, H-5, H-6); 7,60 (1H, d, $J = 7$ Hz, H-7); 8,07 (1H, d, $J = 7$ Hz, H-4); 8,13 (1H, s, H-2);

M/Z 242 (M^+ , vapaa emäs, 90 %), 171 (100), 156 (80).

Esimerkki 11

1-metyyli-3-[5-dimetyyliaminoetyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli-vetyoksalaattihydraatti

Tätä yhdistettä valmistettiin 1-metyyli-indol-3-yyliamidioksiimista (0,94 g) ja metyyli-3-dimetyyliamino-propanoaatista (1,31 g) käyttäen esimerkissä 3 esitettyä menetelmää. Tuote puhdistettiin alumiinioksidilla käyttäen eluenttina trikloorimetaanin ja etyyliasetaatin seosta (1:0 -> 7:3), jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä (0,7 g). Valmistettiin oksalaattia aiemmin esitettyjen ohjeiden mukaisesti, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 186 °C;

Saatu C 56,22; H 5,63; N 15,18; yhdisteelle

$C_{17}H_{20}N_4O_5 \cdot 0,2H_2O$ laskettu C 56,66; H 5,59; N 15,54 %;

δ_H (360 MHz, DMSO): 2,78 (6H, s, 2 x NCH_3); 3,44-3,52 (2H, m, CH_2); 3,91 (3H, s, NMe); 7,23-7,34 (2H, m, H-5, H-6); 7,58 (2H, d, J = 8 Hz, H-7); 8,05 (1H, d, J = 8 Hz, H-4); 8,14 (1H, s, H-2); M/Z 270 (M^+ , vapaa emäs, 20 %) 182 (35), 156 (100), 155 (45), 129 (35).

Esimerkki 12

3-[3-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani-vetyoksalaatti

Tätä yhdistettä valmistettiin 1-metyyli-indol-3-yyliamidioksiimista (0,94 g) ja 3-karbometoksi-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaanista (0,7 g) käyttäen esimerkissä 3 esitettyä menetelmää. Tuote puhdistettiin alumiinioksidilla käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta (99:1 -> 95:5), jolloin saatiin väritöntä öljyä (0,4 g). Valmistettiin oksalaattia aiemmin esitettyjen ohjeiden mukaisesti, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 209 °C;

Saatu C 60,57; H 5,95; N 12,70; yhdisteelle

$C_{21}H_{24}N_4O_5$ laskettu C 60,61; H 6,18; N 12,72 %;

δ_H (360 MHz, DMSO): 2,1-2,45 (8H, m, 4 x CH_2); 2,80 (3H, s, NMe); 3,44 (1H, m, CH); 3,74 (3H, s, NMe); 7,23-

7,34 (2H, m, 2 x CHN); 7,27-7,38 (2H, m, H-5, H-6); 7,46 (1H, d, J = 8 Hz, H-7); 7,60 (1H, s, H-2); 7,28 (1H, d, J = 8 Hz, H-4);

M/Z 156 (35), 124 (20), 82 (50), 28 (100).

5 Esimerkki 13

3-[3-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-vetytrifluoriasetaatti

a) 3-[3-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-t-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini

10 Tätä yhdistettä valmistettiin 1-metyyli-indol-3-yyliamidioksiimista (0,94 g) ja 1-t-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-3-karboksylaatista (1,2 g) käyttäen esimerkissä 3 esitettyä menetelmää. Tuote puhdistettiin uudelleenkiteyttämällä trikloorimetaanista, jol-
15 loin saatiin vaaleankeltaista kiinteää ainetta (600 mg), sp. 170 °C;

δ_H (360 MHz, CDCl₃): 1,51 (9H, s, t-Bu); 2,44 (2H, m, CH₂); 3,6 (2H, m, CH₂N); 3,87 (3H, s, NMe); 4,43 (2H, m, CH₂N); 7,2 (1H, leveä s, NH); 7,26-7,39 (4H, m, H-5, H-
20 6, H-7, =CH-); 7,82 (1H, s, H-2); 8,24 (1H, d, J = 8 Hz, H-4);

M/Z 367 (10), 311 (60), 158 (25), 115 (35), 73 (100).

25 b) 3-[3-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-vetytrifluoriasetaatti

Trifluorietikkahappoa (1 ml) lisättiin pisaroittain sekoitettuun liuokseen, joka sisälsi 3-[3-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-t-butoksikarbonyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiiniä (0,3 g) dikloorimetaanissa
30 (10 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös kiteytettiin trikloorimetaanista, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (200 mg) vaaleankeltaisena kiinteänä aineena, sp. 167 °C;

35 Saatu C 54,51; H 4,10; N 14,31; yhdisteelle

$C_{18}H_{17}F_3N_4O_3$ laskettu C 54,82; H 4,34; N 14,21 %;
 δ_H (360 MHz, DMSO): 2,63 (2H, m, CH_2); 3,32 (2H, m, CH_2N);
 3,91 (3H, s, NMe); 4,14 (2H, m, CH_2N); 7,21-7,34 (3H, m,
 H-5, H-6, =CH-); 7,58 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7); 8,05 (1H,
 5 d, $J = 8$ Hz, H-5); 8,15 (1H, s, H-2);
 M/Z 280 (M^+ , vapaa emäs, 100 %), 171 (45), 156
 (40), 81 (50), 59 (75).

Esimerkki 14

3-[3-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yy-
 10 li]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-vetyoksalaatti

Tätä valmistettiin 1-metyyli-indol-3-yyliamidiok-
 siimista (0,94 g) ja etyyli-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydro-
 pyrdiini-3-karboksylaattista (1,2 g) käyttäen esimerkissä
 3 esitettyä menetelmää. Tuote puhdistettiin alumiinioksi-
 15 dilla käyttäen eluenttina dikloorimetaania, jolloin saa-
 tiin valkoista kiinteää ainetta (300 mg), sp. 120 °C. Kun
 valmistettiin oksalaattia edellä kuvatulla tavalla, saa-
 tiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä ai-
 neena (300 mg), sp. 232 °C;

20 Saatu C 59,26; H 5,05; N 14,50; yhdisteelle
 $C_{19}H_{20}N_4O_5$ laskettu C 59,36; H 5,24; N 14,57 %;
 δ_H (360 MHz, DMSO): 2,69 (2H, m, CH_2); 2,88 (3H,
 s, NMe); 3,28 (2H, m, CH_2N); 3,90 (3H, m, NCH_3); 4,12 (2H,
 m, CH_2N); 7,23-7,34 (3H, m, H-5, H-6, =CH-); 7,58 (1H, d,
 25 $J = 8$ Hz, H-7); 8,06 (1H, s, $J = 8$ Hz, H-4); 8,14 (1H, s,
 H-2);

M/Z 294 (M^+ , vapaa emäs, 70 %), 251 (100), 156
 (50), 81 (30).

Esimerkki 15

30 3-[5-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-
 yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-seskvivetyoksalaatti

Atsabisyklo[2.2.2]oktan-3-yylikarboksiamidioksii-
 mia (valmistettu EP-hakemusjulkaisussa 239309 esitettyjen
 ohjeiden mukaan) liuotettiin vedettömään THF:in (30 ml) ja
 35 vedettömään DMF:in (20 ml, johon oli lisätty 4-A moleky-

liseuloja (0,8 g). 15 min ajan jatkuneen sekoituksen jälkeen lisättiin natriumhydridiä (0,14 g 80-% dispersiota öljyssä) ja seosta sekoitettiin vielä 15 min, ennen kuin lisättiin 1-metyyli-indol-3-yylikarboksylaatin metyyliesteriä (1,7 g). Saatua seosta kuumennettiin refluksoiden 4 tuntia, sen jälkeen jäähdytettiin, suodatettiin Hyflon läpi ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti alumiinioksidilla käyttäen eluenttina metanolin ja etyyliasetaatin seosta, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta (0,5 g). Otsikon mukainen yhdiste erotettiin liuottamalla vapaa emäs (150 mg) kuumaan metanoliin (4 ml) ja sen jälkeen käsittelemällä oksaalihapon eetteriliuoksella, minkä jälkeen suola kiteytyi liuoksen seisoessa valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena (140 mg), sp. 170 - 171 °C (MeOH).

Saatu C 56,89; H 5,30; N 12,76; yhdisteelle

$C_{21}H_{23}N_4O_7$ laskettu C 56,88; H 5,23; N 12,63 %;

δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 1,1-2,1 (4H, m, 2 x CH_2); 2,50 (1H, m, CH); 3,2-3,4 (4H, leveä m, 2 x CH_2N); 3,60-3,75 (3H, m, CH_2N , -CH-); 3,94 (3H, s, CH_2N); 7,31-7,39 (2H, m, H-5, H-6); 7,64 (1H, d, J = 7 Hz, H-7); 8,11 (1H, dd, J = 7 Hz, H-4); 8,44 (1H, s, H-2);

M/Z (CI^+) 308 (M^+ , vapaa emäs, 30 %), 225 (40), 158 (100), 130 (15).

25 Esimerkki 16

3-[3-(5-fluori-1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksa-diatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

a) [5-fluori-1-metyyli-indol-3-yyli]amidioksiimi

Tätä valmistettiin 3-syano-5-fluori-1-metyyli-indolista (3 g), hydroksyyliamiinihydrokloridista (1,8 g) ja kaliumkarbonaatista (4,7 g) käyttäen esimerkissä 1 esitettyä menetelmää. Uudelleenkiteytettäessä dikloorimetaanin ja asetonin seoksesta saatiin [5-fluori-1-metyyli-indol-3-yyli]amidioksiimia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena (1 g), sp. 115 °C;

δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 3,39 (3H, d, NMe); 6,55 (1H, m, H-6); 6,82 (1H, m, H-4); 7,28 (1H, s, H-2); 7,39 (1H, d, J = 7 Hz, H-7);

M/Z 207 (M^+ , 55 %), 191 (45), 175 (100), 160 (43),
5 147 (65).

b) 3-[(5-fluori-1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksa-
diatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-divetyoksa-
laatti

Tätä valmistettiin [5-fluori-1-metyyli-indol-3-yy-
10 li]amidioksiimista (0,7 g) ja 3-karbometoksi-1-atsabisyk-
lo[2.2.2]oktaanista (1,1 g) käyttäen esimerkissä 1 esitet-
tyä menetelmää. Tuote puhdistettiin alumiinioksidilla
käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta
(99:1 -> 90:10), jolloin saatiin väritöntä öljyä (400 mg).
15 Valmistettiin oksalaattia aiemmin kuvatulla tavalla, jol-
loin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kitei-
nä, sp. 188 °C.

Saatu C 54,23; H 4,92; N 11,63. yhdisteelle

$C_{20}H_{20}FN_4O_5$ laskettu C 53,99; H 4,53; N 11,45 %;

20 δ_H (360 MHz, D_2O): 1,9-2,2 (4H, m, 2 x CH_2); 2,67
(1H, leveä s, CH); 3,35-3,52 (4H, m, 2 x CH_2N); 3,67 (3H,
s, NMe); 3,80-3,91 (3H, m, CH_2N , CH); 7,02 (1H, m, H-6);
7,29-7,34 (2H, m, H-4, H-7); 7,59 (1H, s, H-2);

M/Z ei M^+ , 233 (20 %), 167 (50), 91 (100).

25 Esimerkki 17

3-[4-(5-syanoindol-3-yyli)-1,3-tiatsol-2-yyli]-1-
metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-vetyoksalaatti

a) 3-[2-(5-syanoindol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]-
pyridiini

30 Liuosta, joka sisälsi tionikotiiniamidia (2,76 g)
ja 3-bromiasetyyli-5-syanoindolia (5,26 g) dimetyyliforma-
midissa (100 ml), kuumennettiin refluksoiden typpi-atmos-
fäärissä 3 tunnin ajan. Seos jäähdytettiin huoneen lämpö-
tilaan ja kaadettiin 3-% natriumvetykarbonaatin vesiliuok-
35 seen (300 ml). Sen jälkeen tuote erotettiin suodattamalla,

pestiin vedellä (100 ml) ja kuivattiin P_2O_5 :lla, jolloin saatiin ruskeankeltaista kiinteää ainetta (4,8 g), sp. 240 °C;

5 δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 7,55-7,64 (3H, m, H-6, H-7, β -pyr); 8,13 (1H, s, CH); 8,22 (1H, d, J = 1 Hz, H-4); 8,43 (1H, m, τ -pyr); 8,74 (2H, m, α -pyr); 9,27 (1H, s, H-2); 12,03 (1H, s, NH);

M/Z 302 (M^+ , 35 %), 256 (15), 198 (30).

10 b) 3-[4-(5-syanoindol-3-yyli)-1,3-tiatsol-2-yyli]-1-metyylipyridiini-jodidi

3-[2-(5-syanoindol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]-pyridiinin (2 g) ja metyylijodidin (1 ml) liuosta kuivassa asetonissa (200 ml) kuumennettiin refluksoiden 11 tuntia, sen jälkeen seos jäähdytettiin ja tuote erotettiin suodattamalla, sp. 285 °C (hajoaa);

15 δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 4,51 (3H, s, Me); 7,49-7,59 (2H, m, H-6, H-7); 8,27-8,33 (2H, 2 x d, J = 6 Hz, α -pyr, τ -pyr); 9,70 (1H, s, Σ -pyr); 12,09 (1H, s, NH);

M/Z 428 (10 %), 308 (100), 225 (63), 142 (70).

20 c) 3-[2-(5-syanoindol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-vetyoksalaatti

3-[4-(5-syanoindol-3-yyli)-1,3-tiatsol-2-yyli]-1-metyylipyridiini-jodidin (2,3 g) suspensioon etanolissa (50 ml) ja vedessä (5 ml) lisättiin natriumboorihydridiä (300 mg) voimakkaasti sekoittaen. Reaktion päätyttyä (2 tuntia) lisättiin pisaroittain 5 M vetykloridihappoa ylimääräisen $NaBH_4$:n hajoittamiseksi. Sen jälkeen liuos kaadettiin 5-% natriumvetykarbonaatin vesiliuokseen (200 ml) ja uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml), kuivattiin (Na_2SO_4) ja
 25 haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla alumiinioksidilla käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta (100 % -> 90:10), jolloin saatiin vaaleankeltaista kiinteää ainetta (1,0 g); sp. 217 °C. Tätä puhdistettiin edelleen valmistamalla oksalaatti, jolloin
 30 saatiin otsikon mukaista yhdistettä (1,1 g), sp. 247 °C.

Saatu C 58,19; H 4,53; N 13,39; yhdisteelle
 $C_{22}H_{12}N_4O_4S$ laskettu C 58,52; H 4,42; N 13,65 %;

δ_H (360 MHz, D_2O): 2,59 (2H, m, CH_2); 2,87 (3H, s, NMe); 3,22 (2H, leveä s, CH_2N); 4,17 (2H, m, $=CCH_2N$); 6,61
 5 (1H, leveä s, $=CH$); 7,50-7,65 (2H, m, H-6, H-7); 7,95 (1H, s, CH); 8,10 (1H, d, $J = 1$ Hz, H-2); 8,62 (1H, s, H-4);
 12,06 (1H, leveä s, NH);

M/Z 320 (M^+ , vapaa emäs, 100 %), 276 (55), 198
 (50), 109 (35).

10 Esimerkki 18

3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-
 yyli]-1-atsa-2-metoksibisyklo[2.2.2]oktaani-vetysekviok-
 salaatti

Tätä valmistettiin [1-metyyli-indol-3-yyli]amidiok-
 15 siimista (0,94 g) ja 3-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.2]-
 okt-2-eenista (1,2 g) käyttäen esimerkissä 3 esitettyä
 menetelmää. Tuote puhdistettiin alumiinioksidilla käyttäen
 eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta (100 % ->
 99:1), jolloin saatiin vahamaista kiinteää ainetta, sp.
 20 92 - 95 °C. Tätä puhdistettiin edellen valmistamalla oksa-
 laatti edellä kuvatulla tavalla, jolloin saatiin valkoista
 kiinteää ainetta, sp. 182 °C.

Saatu C 55,82; H 5,39; N 11,76; yhdisteelle
 $C_{22}H_{25}N_4O_8$ laskettu C 55,81; H 5,32; N 11,83 %;

25 δ_H (360 MHz, D_2O): 1,85-2,22 (4H, m, 2 x CH_2); 2,68
 (1H, leveä s, CH); 3,34 (1H, m, CH); 3,47-3,63 (4H, m, 2
 x CH_2N); 3,71 (3H, s, OMe); 3,83 (3H, s, NMe); 6,37 (1H,
 d, $J = 5,2$ Hz, CHOMe); 7,31-7,40 (2H, m, H-5, H-6); 7,55
 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-7); 7,88 (1H, s, H-2); 7,97 (1H, d, J
 30 = 6 Hz, H-4);

M/Z 338 (M^+ , vapaa emäs, 100 %), 251 (53), 156
 (50).

Esimerkki 19

1-metyyli-3-[5-(2-aminoetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-
 35 3-yyli]indoli-vetyoksalaatti

a) 2-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]eteeni

[Metyyli-indol-3-yyli]amidioksiimia (1,89 g) ja jauhemaisia molekyyliseuloja (2 g, 4-A) suspendoitiin vedettömään THF:in (40 ml) typpi-atmosfäärissä ja seosta sekoitettiin 30 min. Lisättiin natriumhydridiä (0,52 g, 50-% öljydispersio) ja seosta kuumennettiin lämpötilassa 60 °C 15 min. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin metyyliakrylaattia (0,9 ml). Seosta sekoitettiin 15 min huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen kuumennettiin refluksoiden 1 tunnin ajan. Reaktio lopetettiin lisäämällä vettä ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin faaseihin ravistelemalla seosta dikloorimetäänin ja veden kanssa. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikaageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaania. Näin saatiin väritöntä öljyä, joka kiteytyi jäädytettäessä valkoiseksi kiteiseksi aineeksi (0,5 g), sp. 54 - 55 °C (eetteri/heksaani).

Saatu C 69,32; H 5,04; N 18,63; yhdisteelle

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ laskettu C 69,32; H 4,92; N 18,65 %;

δ_{H} (360 MHz, CDCl_3): 3,79 (3H, s, NCH_3); 5,92 (1H, dd, $J = 11,0$ Hz, 0,7 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6,54 (1H, dd, $J = 18,0$ Hz, 0,7 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6,74 (1H, dd, $J = 18,0$ Hz, 11,0 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7,26-7,34 (3H, m, H-5, H-7, ArH); 7,76 (1H, s, ArH, H-2); 8,23-8,26 (1H, m, ArH, H-4);

M/Z 225 (M^+ , 100 %), 172 (40), 156 (40).

b) 1-metyyli-3-[5-(2-aminoetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli-vetyoksalaatti

2-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]eteeniä liuotettiin etanolin (50 ml) ja THF:n (10 ml) seokseen. Liuos jäähdytettiin lämpötilaan 0 °C ja ammoniakki annettiin kuplia liuoksen läpi 2 tunnin ajan. Pullo suljettiin tiiviisti lämpötilassa 0 °C ja liuosta sekoitet-

tiin huoneen lämpötilassa yli yön. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin vaaleankeltaista öljyä (0,36 g). Puhdistamaton öljy puhdistettiin käsittelemällä yhdellä ekvivalentilla oksaalihappoa dikloorimetäänissa, jolloin mono-oksalaatti saostui valkoisena jauheena, joka kiteytettiin uudelleen metanolin ja asetonin seoksesta, sp. 140 - 141 °C.

Saatu C 54,12; H 5,09; N 17,06; yhdisteelle $C_{15}H_{16}N_4O_5$ laskettu C 54,22; H 4,85; N 16,86 %;
 10 δ_H (360 MHz, D_2O): 3,44 (2H, t, $J = 7$ Hz, $CH_2CH_2NH_2$); 3,59 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2NH_2); 3,88 (3H, s, CH_3); 7,36 (1H, dt, $J = 7,0$ Hz, 1,2 Hz, ArH); 7,43 (1H, dt, $J = 7$ Hz, 1,2 Hz, ArH); 7,59 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, H-7); 7,94 (1H, s, H-2); 8,03 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-4);
 15 M/Z 242 (M^+ , vapaa emäs, 90 %), 212 (50), 171 (100).

Esimerkki 20

1-metyyli-3-[5-(2-N-metyyliaminoetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli-vetyoksalaatti

20 Tätä valmistettiin 2-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]eteenistä ja kaasumaisesta metyyliamiinista esimerkissä 19 kuvatulla tavalla. Näin saatiin vaaleankeltaista öljyä. Puhdistamaton öljy puhdistettiin esimerkissä 1 esitetyllä tavalla käsittelemällä oksaalihapon dikloorimetääniliuoksella, jolloin saatiin valkoista mikrokiteistä jauhetta, sp. 190 °C (H_2O , hajoaa);

Saatu C 55,57; H 5,39; N 16,00; yhdisteelle $C_{14}H_{16}N_4O \cdot (COOH)_2$ laskettu C 55,49; H 5,24; N 16,18 %;
 30 δ_H (360 MHz, D_2O): 2,87 (3H, s, $NHCH_3$); 3,35 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, CH_2CH_2N); 3,54 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_2N); 3,70 (3H, s, NCH_3); 7,28 (1H, dt, $J = 6,8$ Hz, 1,0 Hz, ArH); 7,36 (1H, dt, $J = 6,8$ Hz, 1,1 Hz, ArH); 7,55 (1H, s, H-2, ArH); 7,79 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, H-4);
 M/Z 256 (M^+ , vapaa emäs, 20 %); 156 (90), 91 (100).

Esimerkki 21

1-metyyli-3-[5-(2-(1-piperidyyli)etyyli)-1,2,4-ok-sadiatsol-3-yyli]indoli-vetyoksalaatti

2-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]eteeniä (0,4 g) liuotettiin osittain etanoliin. Se-
 5 okseen lisättiin piperidiiniä (2 ml) ja sekoitettiin 10 min. Etanoli hahidutettiin alennetussa paineessa ja yli-määrä piperidiiniä poistettiin kuumentamalla suurtyhjössä. Jäännöksenä saatu öljy kiteytyi jäädytettäessä. Puhdistamaton öljy muutettiin mono-oksalaattisuolaksi käsittelmällä 1 ekvivalentilla oksaalihapon dikloorimetaaniliuosta, jolloin saatiin valkoista amorfista jauhetta. Tämä kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä, sp. 186 - 188 °C.

15 Saatu C 59,85; H 6,10; N 13,95; yhdisteelle $C_{18}H_{22}N_4O \cdot (COOH)_2$ laskettu C 59,99; H 6,04; N 13,99 %;
 δ_H (360 MHz, D_2O): 1,48-2,06 (8H, m, CH_2 pip: $NCH_2CH_2 \times 2 + NCH_2CH_2CH_2$); 3,00-3,08 (2H, m, NCH_2); 3,50 (2H, t, $J = 9$ Hz, CH_2CH_2N); 3,58-3,70 (4H, m, $CH_2CH_2N +$
 20 NCH_2CH_2 pip, päällekkäin); 3,87 (3H, s, NCH_3); 7,36 (1H, dt, $J = 7,2$ Hz, 1,1 Hz, H-5 tai H-6); 7,42 (1H, H, $J = 7,2$ Hz, 1,1 Hz, H-5 tai H-6); 7,58 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, H-7); 7,89 (1H, s, H-2); 8,00 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-4);
 M/Z (CI^+) 311 ($M^+ + 1$, 100 %), 225 (30), 157 (70),
 25 98 (90).

Esimerkki 22

3-[3-(1-metyyli-indol-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

a) [1-metyyli-indol-2-yyli]amidioksiimi
 30 1-metyyli-indoli-2-nitriiliä (2,5 g) kuumennettiin refluksoiden etanolissa (50 ml) hydroksyyliamiinihydrokloridin (1,7 g) ja kaliumkarbonaatin (4,4 g) kanssa 3 tuntia. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännöstä hierrettiin jääkylmän veden kanssa (30 ml). Puhdistamaton tuote koottiin oranssina kiinteänä aineena ja kui-
 35

vattiin alennetussa paineessa P_2O_5 :lla (2,7 g). Tuotteen havaittiin olevan kontaminoitunut 1-metyyli-indoli-2-amidilla (20 %), mutta sitä käytettiin ilman lisäpuhdistusta edelleen, sp. 135 - 139 °C (hajoaa);

5 δ_H (250 MHz, DMSO- d_6): 3,90 (3H, s, NCH_3); 5,88 (2H, leveä s, NH_2); 6,80 (1H, s, H-3); 7,0-7,6 (4H, m, ArH);

M/Z 189 (M^+ , 8 %), 172 (50).

10 b) 3-[3-(1-metyyli-indol-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

Tätä valmistettiin [1-metyyli-indol-2-yyli]amidioksiimista (0,85 g) ja 3-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.2]-oktaanista (1,7 g) käyttäen esimerkissä 3 esitettyä menetelmää. Tuote puhdistettiin "flash"-kromatografoimalla 15 silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5), jolloin saatiin vaaleanpunertavaa öljyä (710 mg). Tuote puhdistettiin edelleen muodostamalla oksalaattisuola, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (0,4 g), sp. 189 °C (hajoaa).

20 Saatu C 60,06; H 5,63; N 13,98; yhdisteelle

$C_{20}H_{22}N_4O_5$ laskettu C 60,29; H 5,57; N 14,06 %;

25 δ_H (360 MHz, D_2O): 1,4-1,8 (4H, m, 2 x CH_2); 2,32 (1H, leveä s, CH); 2,9-3,1 (4H, m, 2 x CH_2N); 3,32-3,37 (2H, m, $CH-CH_2N$); 3,50 (1H, dd, $J = 11$ Hz, 5 Hz, CH); 4,13 (3H, s, NMe); 7,14 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 8 Hz, H-6); 7,32 (1H, m, H-5); 7,33 (1H, s, H-2); 7,39 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7); 7,68 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-4);

M/Z 308 (M^+ , vapaa emäs, 70 %), 225 (100), 156 (43).

30 Esimerkki 23

(1R*,6R*)-6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti ja (1R*,6S*)-6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

a) Metyyli-2-t-butoksikarbonyyli-2-atsabisyklo-[2.2.2]oktaani-6-karboksyalaatti

Di-t-butyylidikarbonaattia (21,8 g) kuivassa di-kloorimetaanissa (50 ml) lisättiin pisaroittain sekoitettuun, jäädytettyyn (0 °C) liuokseen, joka sisälsi 2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-6-karboksyalaattia (18,2 g) (endo- ja ekso-isomeerien seos, valmistettu EP-hakemusjulkaisussa 0239309 esimerkissä 21A esitetyllä tavalla) kuivassa di-kloorimetaanissa (100 ml). Saatua liuosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia, lisättiin vettä (100 ml) ja seosta sekoitettiin 15 min. Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin 0,5 M vetykloridihapolla (100 ml), vedellä (100 ml), kylläisellä NaHCO_3 -liuoksella (100 ml), sen jälkeen kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografian avulla silikageelillä käyttäen eluenttina etyyliasetaatin ja petrolieetterin seosta (60-80) (1:40), jolloin saatiin isomeeriä A värittömänä öljynä, joka kiteytyi seisoessaan (12,0 g), sp. 44 - 45 °C.

$R_f = 0,35$ (etyyliasetaatti/petrolieetteri 60-80, [1:1] silikageelillä);

Saatu C 62,59; H 8,55; N 5,10; yhdisteelle

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ laskettu C 62,43; H 8,61; N 5,20 %;

ν_{max} (filmi) 1740 ja 1695 cm^{-1} (C=O);

δ_{H} (360 MHz, CDCl_3): 1,47 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,55-2,20 (7H, m, 3 x CH_2 , CH); 2,86-3,00 (8H, m, -CH-); 3,30 (2H, leveä s, CH_2N); 3,69 ja 3,72 (yhteensä 3H, 2 x leveä s, CO_3CH_3 , rotameerit); 4,21 ja 4,38 (yhteensä 1H, 2 x leveä s, CHN, rotameerit). Koottiin sekafraktiot (1:1 seos, 4,80 g) ja sen jälkeen isomeeri B värittömänä öljynä (6,8 g).

$R_f = 0,32$ (etyyliasetaatti/petrolieetteri 60-80, [1:1] silikageelillä);

δ_{H} (360 MHz, CDCl_3): 1,42 ja 1,43 (yhteensä 9H, 2 x s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, rotameerit); 1,52-2,20 (7H, m, 3 x CH_2 , CH);

2,63-2,73 (1H, m, -CH-); 3,19-3,25 (1H, m, CHHN); 3,36-3,42 (1H, m, CHHN); 3,66 ja 3,69 (yhteensä 3H, 2 x s, CO₂CH₃, rotameerit); 4,27-4,30 ja 4,36-4,38 (yhteensä 1H, 2 x m, CHN, rotameerit);

5 M/Z 269 (M⁺).

b) (1R*,6R*)-2-t-butylylioksikarbonyyli-6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani (isomeeri A) ja (1R*,6S*)-2-t-butylylioksikarbonyyli-6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani (isomeeri B)

10 [1-metyyli-indol-3-yyli]amidioksiimia (0,99 g) sekoitettiin voimakkaasti vedettömässä THF:ssä (50 ml) 15 min ajan 4-A molekyyliseulan (0,8 g) kanssa. Lisättiin natriumhydridiä (0,24 g 80-% öljydispersiota) ja seosta
15 sekoitettiin 30 min, ennen kuin lisättiin metyyli-t-butylylioksikarbonyyli-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-6-karboksy-laattia (0,94 g) (isomeerien 1:1 seos) liuotettuna THF:in (10 ml). Saatua seosta kuumennettiin refluksoiden 20 tuntia, sen jälkeen jäädytettiin huoneen lämpötilaan, suodatettiin Hyflon läpi ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin ja isomeerit erotettiin "flash"-kromatografian avulla käyttäen heksaanin ja etyyliasetaatin seosta (3:1), jolloin saatiin isomeeriä A (0,20 g) vahamaisena kiinteänä aineena ja isomeeriä B (0,44 g) kiteisenä kiinteänä aineena.
25 na.

Isomeeri A: δ_H (360 MHz, CDCl₃): 1,50 (9H, s, C(CH₃)₃); 1,6-2,4 (7H, m, 3 x CH₂, 1 x CH); 3,43 (2H, leveä s, CH₂N); 3,6 (1H, m, -CH-); 3,87 ja 3,88 (yhteensä 3H, s x 2, NCH₃, rotameerit); 4,37 ja 4,56 (yhteensä 1H, leveä s x 2, -CHN, rotameerit); 7,3-7,4 (3H, m, ArH); 7,80 ja 7,83 (yhteensä 1H, s x 2, H-2, rotameerit); 8,23 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-4); M/Z 408 (M⁺, vapaa emäs, 66 %), 307 (30), 156 (100), 91 (60).

Isomeeri B: sp. 168 - 169 °C. Saatua C 67,63; H 7,02; N 13,61. Yhdisteelle C₂₃H₂₈N₄O₃ laskettu C 67,63; H

6,91; N 13,72 %; δ_H (360 MHz, $CDCl_3$): 1,19 ja 1,33 (yhteensä 9H, s x 2, $C(CH_3)_3$, rotameerit); 1,85-2,45 (7H, m, 3 x CH_2 , 1 x CH); 3,3-3,5 (2H, leveä m, CH_2N); 3,6-3,7 (1H, leveä m, -CH-); 3,86 (yhteensä 3H, s x 2, NCH_3 , rotameerit); 4,32 ja 4,45 (yhteensä 1H, leveä s x 2, -CHN, rotameerit), 7,25-7,38 (3H, m, ArH); 7,77 ja 7,79 (yhteensä 1H, s x 2, H-2, rotameerit); 8,23 (1H, dd, J = 7 Hz, H-4); M/Z 408 (M^+ , vapaa emäs, 48 %), 307 (35), 156 (100), 81 (55).

10 c) (1R*,6R*)-6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksa-laatti

Edellä esitetyn BOC-suojatun amiinin isomeeriä A (0,19 g) liuotettiin vedettömään dikloorimetaaniin ja siihen lisättiin pisaroittain trifluorietikkahappoa (0,70 ml) lämpötilassa 0 °C. Seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan samalla sekoittaen 3 tunnin ajan, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin. Jäännös liuotettiin kylläiseen kaliumkarbonaattiliuokseen (20 ml), uutettiin trikloorime-taanilla (7 x 15 ml), kuivatettiin natriumsulfaattilla ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin lasimaista kiinteää ainetta (0,15 g). Tätä puhdistettiin edelleen käsittelemällä oksaalihapon eetteriliuoksella, jolloin saatiin ot-sikon mukaista yhdistettä valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 218 - 220 °C (hajoaa).

Saatu C 61,61; H 6,03; N 14,67; yhdisteelle $C_{18}H_{20}N_4O \cdot 0,75(COOH)_2 \cdot 0,25H_2O$ laskettu C 61,57; H 5,83; N 14,73 %;

30 δ_H (360 MHz, CF_3COOD): 1,6-2,3 (7H, m, 3 x CH_2 , CH); 3,34 (2H, leveä s, CH_2N); 3,56 (3H, s, NCH_3); 3,89 (1H, s, -CH-); 4,0 (1H, leveä t, CHN); 6,95-7,15 (3H, m, ArH); 7,54 (1H, s, H-2); 7,65 (1H, d, J = 7,5 Hz, H-4); M/Z 308 (M^+ , vapaa emäs, 5 %), 156 (100), 82 (100).

d) (1R*,6S*)-6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksaalaatti-hemihydraatti

Otsikon mukaisen yhdisteen vapaa emäs valmistettiin
 5 esimerkin 23 c) mukaisesti edellä mainitun BOC-suojatun amiinin isomeeristä B (0,42 g), jolloin saatiin keltaisenruskeaa kiinteää ainetta (0,33 g). Oksalaattisuola valmistettiin 0,10 g:sta edellä esimerkissä 23 c) esitetyllä tavalla, jolloin saatiin valkoista kiteistä kiinteää ainetta, sp. 145 - 146 °C (hajoaa).

Saatu C 59,09; H 5,74; N 13,47; yhdisteelle
 $C_{18}H_{20}N_4O \cdot (COOH)_2 \cdot 0,50H_2O$ laskettu C 58,96; H 5,669; N 13,75 %;

δ_H (360 MHz, D_2O): 1,8-2,2 (6H, m, 3 x CH_2); 2,4
 15 (1H, leveä t, CH); 3,32 (2H, s, CH_2N); 3,6 (1H, m, -CH-); 3,86 (3H, s, NCH_3); 3,96 (1H, leveä s, CHN); 7,36 ja 7,42 (2H, t x 2, J = 7,5 Hz, H-5, H-6); 7,58 (1H, d, J = 8 Hz, H-7); 7,90 (1H, s, H-2); 8,00 (1H, d, J = 8 Hz, H-4);

M/Z 308 (M^+ , vapaa emäs, 50 %), 226 (25), 156
 20 (100), 125 (20), 82 (55).

Esimerkki 24

(1R*,6S*)-2-metyyli-6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti (isomeeri A) ja (1R*,6R*)-2-metyyli-6-[3-(1-
 25 metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti (isomeeri B)

Esimerkissä 23 d) kuvattua isokinuklidiiniä vapaana emäksenä (0,18 g) käsiteltiin muurahaishapolla (2,5 ml, 98-% H_2O :ssa) ja formaldehydillä (2,5 ml, 37-% vesiliuos)
 30 ja kuumennettiin refluksoiden 1 tunnin ajan, minkä jälkeen liuottimet poistettiin alennetussa paineessa. Jäännösöljyä pestiin vedellä (10 ml) ja kylläisellä kaliumkarbonaattiliuoksella (10 ml), uutettiin dikloorimetaanilla (6 x 15 ml), kuivattiin vedettömällä kaliumkarbonaatilla ja haihdutettiin kuiviin. Saadut kaksi isomeeriä puhdistettiin
 35

ja erotettiin "flash"-kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta (97:3), jolloin saatiin isomeeriä A (50 mg) ja isomeeriä B (50 mg) vahamaisina kiinteinä aineina.

5 Isomeeri A: δ_H (250 MHz, $CDCl_3$): 1,5-2,5 (8H, m, 3 x CH_2 , 2 x CH); 2,26 (3H, s, NCH_3); 3,05-3,25 (3H, m, CH_2N , CH); 3,83 (3H, s, NCH_3); 7,23-7,38 (3H, m, ArH); 7,80 (1H, s, H-2); 8,23-8,27 (1H, m, H-4); M/Z 322 (M^+ , 30 %), 285 (40), 149 (90), 91 (100).

10 Isomeeri B: δ_H (250 MHz, $CDCl_3$): 1,6-2,3 (7H, leveä m, 3 x CH_2 , CH); 2,50 (3H, s, NCH_3); 2,60 (1H, leveä d, CH); 2,95-3,03 (2H, m, CH_2N); 3,6-3,7 (1H, leveä m, CH); 3,87 (3H, s, NCH_3); 7,25-7,41 (3H, m, ArH); 7,82 (1H, s, H-2); 8,21-8,26 (1H, m, H-4); M/Z 322 (M^+ , 60 %), 156
15 (40), 94 (100).

Oksalaattisuolat valmistettiin esimerkissä 23 c) esitetyllä tavalla. Isomeeri A: sp. 169 - 170 °C (hajoaa). Isomeeri B: sp. 65 °C.

Esimerkki 25

20 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-vetyoksalaatti-hemihyd-
raatti (ekso) ja 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksa-
diatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-vetyoksalaat-
ti (endo)

25 Tätä valmistettiin [1-metyyli-indol-3-yyli]amidiok-
siimista (2,85 g) ja 3-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.1]-
heptaanista (1,6 g) käyttäen esimerkin 3 mukaista menetel-
mää. Saatu öljy puhdistettiin ja isomeerit erotettiin kro-
matografoimalla alumiinioksidilla (Merck, luokka III)
30 käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja etyyliasetaatin
seosta (2:1), jolloin saatiin vähemmän polaariset ekso-
isomeeri (1,20 g) ja polaarimpi endo-isomeeri (0,17 g)
keltaisina öljyinä. Molempien isomeerien oksalaattisuolat
valmistettiin esimerkissä 23 c) esitetyllä tavalla.

35 Ekso-isomeeri: sp. 165 - 166 °C (hajoaa). Saatu C

57,85; H 5,28; N 14,06. Yhdisteelle $C_{17}H_{18}N_4O \cdot (COOH)_2 \cdot 0,5H_2O$ laskettu C 58,01; H 5,37; N 14,28 %; δ_H (360 MHz, D_2O): 2,00-2,10 (1H, m, CHH); 2,25-2,35 (1H, m, CHH); 3,3-3,7 (6H, m, 2 x CH_2N , 2 x CH); 3,79 (3H, s, NCH_3); 3,80-3,90 (2H, m, CH_2N); 7,31 ja 7,38 (2H, 2 x dt, $J = 8$ Hz, 1 Hz, H-5 ja H-6); 7,50 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7); 7,71 (1H, s, H-2); 7,88 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 1 Hz); M/Z 294 (M^+ , vapaa emäs, 20 %), 156 (100), 96 (65).

Endo-isomeeri: sp. 152 - 154 °C. Saatu C 58,89; H 5,28; N 14,41; yhdisteelle $C_{17}H_{18}N_4O \cdot (COOH)_2 \cdot 0,1H_2O$ laskettu C 59,09; H 5,27; N 14,51 %; δ_H (250 MHz, D_2O): 1,6-1,7 (1H, m, CHH); 2,0-2,2 (1H, m, CHH); 3,3-3,6 (5H, leveä m, 2 x CH_2N , CH); 3,7-3,8 (1H, m, CH); 3,79 (3H, s, NCH_3); 7,28-7,41 (2H, m, ArH); 7,50 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7), 7,73 (1H, s, H-2); 7,89 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-4); M/Z 294 (M^+ , vapaa emäs, 100 %), 225 (60), 156 (60), 124 (50), 96 (45).

Esimerkki 26

3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

a) Metyyli-(1-metyyli-indol-3-yyli)imidaatti-hydrokloridi

Kuivan vetykloridikaasun annettiin kuplia 1-metyyli-indoli-3-nitriililiuoksen (17 g 100 ml:ssa kuivaa metanolia) läpi. Kun seos oli seisonut 24 tuntia huoneen lämpötilassa, liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännöstä hierrettiin eetterin ja metanolin kylmän seoksen kanssa, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä (18 g, 88 %), sp. 156 - 158 °C (hajoaa);

δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 3,4 (1H, s, NH); 3,9 (3H, s, NMe); 4,3 (3H, s, OMe); 7,3 (1H, dt, $J = 7,4$ Hz, 1,2 Hz, CH); 7,4 (1H, dt, $J = 8,2$ Hz, 1,6 Hz, CH); 7,7 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, CH); 7,9 (1H, dd, $J = 6,7$ Hz, 1,1 Hz, CH); 9,0 (1H, s CH); M/Z 188 (M^+).

b) [1-metyyli-indol-3-yyli]amidiini-hydrokloridi

Kuivan ammoniakkaasun annettiin kuplia imidaatti-

liuoksen (8,0 g 120 ml:ssa kuivaa metanolia) läpi 2 tunnin ajan. Kun seos oli seisonut huoneen lämpötilassa 24 tuntia, liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin keltaisenruskeaa kiinteää ainetta (7,5 g), joka
 5 oli kontaminoitunut (noin 20 %) 1-metyyli-indoli-3-amidilla $^1\text{H-NMR}$:n mukaan. Otsikon mukaista yhdistettä käytettiin ilman lisäpuhdistusta, sp. 245 - 250 °C;

δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6): 3,91 (3H, s, NCH_3); 7,25-7,42 (2H, m, H-5, H-6); 7,61-7,67 (1H, dd, $J = 10$ Hz, 2
 10 Hz, H-7); 7,67-7,92 (1H, dd, $J = 2$ Hz, 10 Hz, H-4); 8,40 (1H, s, H-2); 8,9-9,0 (3H, m, NH_2 ja NH);

M/Z 173 (M^+ , vapaa emäs, 25 %), 157 (100).

c) 5-kloori-3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsoli

15 Jääkylmään, voimakkaasti sekoitettuun puhdistamattoman amidiinin (7,2 g) ja perkloorimetyylimerkaptaanin (5,1 g) vesiliuoksen (30 ml vettä) ja dikloorimetaanin (40 ml) kaksifaasiseen seokseen lisättiin 45 min:n aikana natriumhydroksidin (5,5 g) vesiliuos (30 ml vettä). Seoksen
 20 annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan 4 tunniksi, kerrokset erotettiin ja vesifaasia uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 30 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivatettiin Na_2SO_4 :lla, haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja saatu oranssi öljy puhdistettiin "flash"-kromatografoimalla
 25 silikageelillä käyttäen eluenttina heksaanin ja dikloorimetaanin seosta (1:1), jolloin saatiin keltaista kiteistä kiinteää ainetta (4,2 g), sp. 93 - 94 °C;

δ_{H} (250 MHz, CDCl_3): 3,67 (3H, s, NCH_3); 7,21-7,29 (3H, m, ArH); 7,74 (1H, s, H-2); 7,40-7,43 (1H, m, H-4);
 30 M/Z 249 (M^+ , 100 %), 188 (100), 156 (100).

d) 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

Lämpötilaan -78 °C jäähdytettyyn 3-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanin (0,95 g) sekoitettuun liuokseen
 35 vedettömässä THF:ssä (60 ml) lisättiin LDA:a (5,0 ml 2,5

M liuosta sykloheksaanissa) ja pidettiin tässä lämpötilassa 1 tunnin ajan. Klooritiadiatsolia (1,40 g) THF:ssa (10 ml) lisättiin ja sekoitusta jatkettiin edelleen lämpötilassa -78 °C 1,5 tunnin ajan, ennen kuin seoksen annettiin lämmitä tasaisesti huoneen lämpötilaan 2 tunnin ajan. Liuottimet haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin puhdistamatonta esterää viskoosina öljynä, joka liuotettiin metanoliin (30 ml) ja THF:in (20 ml) ja käsiteltiin NaOH:n vesiliuoksella (30 ml 2 M liuosta) samalla jäällä jäähdyttäen 30 min ajan. Haihtuvat liuottimet haihdutettiin alennetussa paineessa ja vesiliuosta uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 30 ml). Vesikerros tehtiin happamaksi (pH 2) väkevällä vetykloridihapolla ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia, ennen kuin se tehtiin emäk-siseksi kylläisellä kaliumkarbonaattiliuoksella ja uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 30 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivatettiin Na₂SO₄:lla ja liuottimet haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin ruskeaa öljyä, joka puhdistettiin "flash"-kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta (92:8), jolloin saatiin lasimaista kiinteää ainetta (0,11 g). Oksalaattisuolan valmistus suoritettiin edellä (esimerkki 23 c) kuvatulla tavalla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiteisenä kiinteänä aineena, sp. 178 - 181 °C (hajoaa).

δ_H (250 MHz, D₂O): 1,7-1,9 ja 2,1-2,2 (2 x 2H, 2 x leveä s, 2 x CH₂); 2,33 (1H, leveä s, CH); 3,3-3,5 (4H, leveä m, 2 x CH₂N); 3,6-3,7 (3H, leveä s, CH₂N, -CH-); 3,76 (3H, s, NCH₃); 7,25-7,40 (2H, m, ArH); 7,45 (1H, d, J = 11 Hz, H-); 7,77 (1H, s, H-2); 8,14 (1H, d, J = 11 Hz, H-4);

M/Z

Esimerkki 27

3-[3-(1H-indatsol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

a) [1H-indatsol-3-yyli]amidioksiimi

5 Hydroksyyliamiinihydrokloridia (1,5 g) ja kalium-karbonaattia (3,83 g) sekoitettiin yhdessä absoluuttisessa etanolissa (100 ml) 15 min. Indatsoli-3-karbonitriiliä (2 g) lisättiin ja liuosta kuumennettiin refluksoiden 4 tuntia, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja laimennettiin
10 metanolilla (5 ml). Liuos suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännöstä uutettiin vedettömällä eetterillä, uutteen kuivatettiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta, joka kiteytettiin uudelleen asetonin ja dikloorimetaanin seok-
15 sestä, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä (900 mg), sp. 155 - 158 °C.

δ_H (360 MHz, $CDCl_3$): 6,46 (1H, leveä m, N-OH); 7,17 (1H, t, J = 1 Hz, H-6); 7,41 (1H, t, J = 2 Hz, H-5); 7,55 (1H, d, J = 2 Hz, H-4); 8,03 (1H, t, J = 2 Hz, H-7);

20 M/Z (M^+ , 100 %), 176 (100), 144 (80), 119 (25), 92 (15).

b) 3-[3-(1H-indotsol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

[1H-indatsol-3-yyli]amidioksiimia (190 mg) liuotettiin vedettömään tetrahydrofuraaniin (50 ml), johon oli lisätty 4-Å molekyyliseulaa. Sekoituksen kestätyä 15 min seokseen lisättiin natriumhydridiä (100 mg 55-% dispersiota öljyssä) ja seosta sekoitettiin edelleen 15 min, ennen kuin lisättiin 3-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaania
30 (400 mg). Sen jälkeen saatua seosta kuumennettiin refluksoiden 6 tuntia ja jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Lisättiin metanolia (10 ml), liuos suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaanin, me-
35 tanolin ja ammoniumhydroksidin seosta (90:10:1), jolloin

saatiin väritöntä öljyä (300 mg). Tätä puhdistettiin edelleen käsittelemällä oksaalihiapon asetoniliuoksella, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä, sp. 215 °C (hajoa).

5 Saatu C 58,22; H 5,44; N 19,41. Yhdisteelle

$C_{18}H_{17}N_5O_6$ laskettu C 57,92; H 5,13; N 19,30 %;

δ_H (360 MHz, D_2O): 1,98 (2H, m, CH_2CH_2-N); 2,26 (2H, m, CH_2CH_2-N); 2,75 (1H, m, $CH-CH_2CH_2-N$); 3,51 (3H, m, CH_2CH_2N); 3,97 (3H, m, CH_2CH_2N); 7,35 (1H, t, $J = 4$ Hz, H-6); 7,54 (1H, t, $J = 4,9$ Hz, H-5); 7,68 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-7); 8,03 (1H, d, $J = 4$ Hz, H-4);

M/Z (M^+ , vapaa emäs, 95 %), 295 (95), 238 (15), 212 (100), 159 (40), 143 (35), 96 (70), 83 (60).

Esimerkki 28

15 3-[3-(1H-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-hydrokloridi

a) [1H-indol-3-yyli]amidioksiimi·0,25-hydraatti
1H-indoli-3-nitriiliä (25,45 g) ja kaliumkarbonaattia (49,77 g) lisättiin hydroksyyliamiinihydrokloridin (18,77 g) liuokseen etanolissa (600 ml) typpi-atmosfäärisä. Kun seosta oli kuumennettu refluksoiden 6 tuntia, se suodatettiin kuumana ja saostumat pestiin etanolilla. Suodos ja pesuliuokset yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin "flash"-kromatografoimalla käyttäen eluenttina asetonin ja dikloorimetaanin seoksia. Uudelleenkiteytettäessä asetonin ja dikloorimetaanin seoksesta saatiin otsikon mukaista yhdistettä, sp. 154 - 156 °C.

Saatu C 60,36; H 5,15; N 23,42; yhdisteelle

$C_9H_9N_3O \cdot 0,25H_2O$ laskettu C 60,16; H 5,33; N 23,38 %;

30 δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 5,56 (2H, s, NH_2); 7,00 (1H, dt, $J = 8,0$ Hz ja 1,0 Hz, CH); 7,10 (1H, dt, $J = 8,2$ Hz ja 1,2 Hz, CH); 7,36 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, CH); 9,18 (1H, s) ja 11,20 (1H, s, protonit vaihdettaviss);

M/Z 175 (M^+).

b) 3-[3-(1H-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-hydrokloridi

Seosta, joka sisälsi 1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-3-karboksyylimahppo-hydrokloridia (0,89 g) ja molekyylliseu-
 5 laa (2,0 g), sekoitettiin kuivassa dimetyyliformamidissa (50 ml) 30 min. Lisättiin trietyyliamiinia (1,4 ml) ja jäähdtyksen jälkeen etyyliklooriformiaattia (0,5 ml) ja sen jälkeen vielä [1H-indol-3-yyli]amidioksiimia (0,85 g, 4,9 mmol) dimetyyliformamidissa (10 ml). Huoneen lämpöti-
 10 lassa suoritettun 2 tuntia kestäneen sekoituksen ja lämpötilaan 120 °C (2 tuntia) kuumenneuksen jälkeen seos jäähdtytettiin, suodatettiin Hyflon läpi ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös siirrettiin 2 M vetykloridihappoon ja pestiin dikloorimetaanilla. Kun vesifaasi oli tehty emäksiksi 8-% ammoniakiliuoksella, sitä uutettiin dikloori-
 15 metaanilla. Uutteet kuivattiin (MgSO₄) ja liuottimet haihdutettiin. Lisättäessä metanolia ja metanolipitoista vetykloridihappoa saatiin otsikon mukaista yhdistettä, sp. 226 - 228 °C.

20 δ_H (360 MHz, D₂O): 1,88-2,04 (2H, m, CH₂); 2,14-2,28 (2H, m, CH₂); 2,68-2,74 (1H, m, CH); 3,36-3,54 (4H, m, 2 x CH₂); 3,78-3,96 (3H, m, CH₂ + CH); 7,34-7,42 (2H, m, 2 x CH); 7,65 (1H, d, J = 7,2 Hz, CH); 8,07 (1H, d, J = 5,9 Hz, CH); ja 8,08 (1H, s, CH);

25 M/Z 294 (M⁺).

Esimerkki 29

3-[3-(1,7-dimetyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

a) 1,7-dimetyyli-indoli-3-karboksyylimahppo

30 Metyylijodidia (30 g) lisättiin 7-metyyli-indoli-3-karboksyylimahpon (4,3 g) ja jauhemaisen kaliumhydroksidin (20 g) sekoitettuun liuokseen vedettömässä asetonissa lämpötilassa 0 °C. Sen jälkeen näin saatua suspensiota sekoitettiin huoneen lämpötilassa yli yön, kaadettiin vee-
 35 teen (500 ml), pestiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml) ja vesifaasi tehtiin happamaksi (pH 2) vetykloridihapolla.

Tuote erotettiin suodattamalla ja kuivattiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin valkoisia kiteitä (4,5 g); sp. 243 °C;

5 δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 2,72 (3H, s, CH_3); 4,09 (3H, s, NCH_3); 6,92 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-6); 7,02 (1H, t, $J = 6$ Hz, H-5); 7,87 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-4); 7,92 (1H, s, H-2);
M/Z 189 (M^+ , 100 %), 172 (40), 144 (30), 91 (55).

b) 1,7-dimetyyli-indoli-3-karboksiamidi

Oksalyylikloridia (6,0 g) lisättiin pisaroittain
10 1,7-dimetyyli-indoli-3-karboksyylihapon (4,5 g) sekoitettuun liuokseen tetrahydrofuraanissa (50 ml) lämpötilassa 0 °C. Lisäyksen jälkeen liuosta sekoitettiin 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin dikloorietaaniin (100 ml) ja ammoniakkikaasun annettiin kuplia liuoksen läpi 5 tunnin ajan. Sitten liuotin poistettiin alennetussa paineessa ja jäännöstä hierrettiin veden (20 ml) ja eetterin (2 x 50 ml) kanssa, jotta saatiin valkoista kiinteää ainetta (4,4 g); sp. 197 °C;

20 δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 2,72 (3H, s, CH_3); 4,03 (3H, s, NCH_3); 6,67 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-6); 6,96 (1H, t, $J = 6$ Hz, H-5); 7,86 (1H, s, H-2); 8,00 (1H, d, $J = 6$ Hz, H-4);
M/Z 188 (M^+ , 55 %), 172 (100), 88 (40).

c) 1,7-dimetyyli-indoli-3-nitriili

25 Trifluorietikkahappoanhydridiä (20 g) lisättiin pisaroittain amidin (4,4 g) sekoitettuun liuokseen dioksaanissa (200 ml) ja trietyyliamiinissa (19 g) lämpötilassa 0 °C. Saatua seosta sekoitettiin sen jälkeen 12 tuntia huoneen lämpötilassa. Saatua liuos laimennettiin dikloorimetäänillä (500 ml) ja pestiin vedellä (3 x 200 ml), sen jälkeen orgaaninen faasi kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetäänia, jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta (3 g); sp. 116 °C;

35 δ_H (360 MHz, $CDCl_3$): 2,75 (3H, s, CH_3); 4,08 (3H,

s, NCH₃); 7,02 (1H, d, J = 6 Hz, H-6); 7,14 (1H, t, J = 6 Hz, H-5); 7,43 (1H, s, H-2); 7,56 (1H, d, J = 6 Hz, H-4);

M/Z 170,0840 (M⁺, yhdisteelle C₁₁H₁₀N₂ laskettu 170,0844, 100 %).

5 d) [1,7-dimetyyli-indol-3-yyli]amidioksiimi

Kaliumkarbonaattia (6 g) lisättiin nitriiliin (2,7 g) ja hydroksyyliamiinihydrokloridin (2 g) sekoitettuun metanoliliuokseen (100 ml MeOH). Liuosta kuumennettiin refluksoiden 12 tuntia, sen jälkeen jäädytettiin lämpötilaan 0 °C ja suodatettiin. Sitten liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa ja jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja asetonin seosta (1:1), jolloin saatiin valkoista kiinteää ainetta (0,5 g); sp. 177 - 180 °C;

15 δ_H (360 MHz, DMSO-d₆): 2,74 (3H, s, CH₃); 4,02 (3H, s, NCH₃); 6,13-6,90 (2H, m, H-5, H-6); 7,58 (1H, s, H-2); 7,91 (1H, d, J = 6 Hz, H-4);

M/Z 203,1070 (M⁺, yhdisteelle C₁₁H₁₃N₃O laskettu 203,1059, 80 %), 170 (100).

20 e) 3-[3-(1,7-dimetyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

Tätä valmistettiin [1,7-dimetyyli-indol-3-yyli]amidioksiimista (0,4 g) ja 3-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanista (0,5 g) käyttäen esimerkissä 3 esitettyä menetelmää. Tuote puhdistettiin kromatografoimalla alumiinioksidilla käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta (98:2). Oksalaatti muodostettiin edellä kuvatulla tavalla, jolloin saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina kiteinä (0,4 g); sp. 146 °C;

30 δ_H (360 MHz, DMSO-d₆): 1,75-2,2 (4H, m, 2 x CH₂); 2,54 (1H, leveä s, CH); 2,77 (3H, s, CH₃); 3,2-3,3 (4H, m, 2 x CH₂); 3,65-3,85 (3H, m, CH₁CH₂); 4,15 (3H, s, NCH₃); 6,98 (1H, d, J = 6 Hz, H-6); 7,08 (1H, t, J = 6 Hz, H-5); 7,88 (1H, d, J = 6 Hz, H-4); 8,06 (1H, s, H-2);

35 M/Z 322 (M⁺, vapaa emäs, 30 %), 239 (35), 170

(100), 169 (55).

Esimerkki 30

4-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-hydrokloridi

5 a) 4-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli]pyridiini

Metyyli-[1-metyyli-indol-3-yyli]imidaatti-hydrokloridia (esimerkki 26 a) (3,0 g) ja isonikotiinihappohydrat-
 10 sidia (1,84 g) liuotettiin absoluuttiseen etanoliin (100 ml), kuumennettiin refluksoiden 60 tuntia, jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös siirrettiin veteen (200 ml), uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 100 ml), kuivattiin $MgSO_4$:lla ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta. Uudelleenki-
 15 teytettäessä etanolista saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisina neuloina (1,7 g), sp. 212 - 214 °C;

Saatu C 69,39; H 4,38; N 20,16; yhdisteelle

$C_{16}H_{12}N_4O$ laskettu C 69,39; H 4,38; N 20,16 %;

20 δ_H ($CDCl_3$): 3,02 (3H, s, N- CH_3); 7,3-7,45 (3H, leveä m, H-4,5,6); 7,89 (1H, s, H-2); 7,99 (2H, dd, J = 5,1 Hz, CH=CH-N); 8,27-8,34 (1H, leveä m, H-7); 8,83 (2H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz, CH=CH-N);

M/Z (M^+ , 30 %) 276 (30), 158 (100), 130 (15), 91 (820), 77 (30).

25 b) 4-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-metyylipyridiini-jodidi

4-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli]pyridiiniä (50 mg) liuotettiin kuivaan asetoniin (10 ml), sitten lisättiin metyylijodidia (127 mg) ja saatua
 30 liuosta kuumennettiin refluksoiden 24 tuntia kuivassa typiatmosfäärissä. Liuoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan ja keltainen kiinteä aine erotettiin suodattamalla. Uudelleenkiteytettäessä asetonista saatiin otsikon mukais-
 ta yhdistettä (70 mg); sp. 290 °C (hajoaa);

35 Saatu C 47,85; H 3,56; N 13,12; yhdisteelle

$C_{17}H_{16}N_4O_{15}I$ laskettu C 47,79; H 3,77; N 13,11 %;

δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 3,98 (3H, s, N-CH₃); 4,43 (3H, s, ⁺N-CH₃); 7,38 (2H, leveä m, H-5,6); 7,68 (1H, leveä m, H-4); 8,24 (1H, leveä m, H-7); 8,49 (1H, s, H-2);
5 8,70 (2H, d, J = 8,4 Hz, CH=CH-N); 9,18 (2H, d, J = 8,4 Hz, CH=CH-N);

M/Z (M^+ , vapaa emäs, 60 %) 276 (60), 158 (100), 127 (20), 103 (10), 77 (10).

c) 4-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3,4-oksadiatsol-
10 5-yyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-hydrokloridi
4-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-
yyli]-1-metyylipyridiini-jodidia (1,0 g) suspendoitiin etanolin (50 ml) ja veden (5 ml) seokseen voimakkaasti sekoittaen. NaBH₄:ä (200 mg) lisättiin annoksittain, kunnes
15 liuos oli kirkas ja väritön. Liuosta sekoitettiin yksi tunti huoneen lämpötilassa. Lisättiin 2 M vetykloridihappoa (10 ml) neutraloimaan ylimääräinen NH₄OH ja sen jälkeen 0,88 NH₃:a pH:n säätämiseksi arvoon 12, sitten liuosta uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 100 ml), kuivattiin
20 MgSO₄:lla ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina metanolin ja dikloorimetaanin seosta (2:98). Erotettua tuotetta käsiteltiin ylimäärällä HCl:n eetteriliuosta, kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta metanolista, jolloin
25 saatiin otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena, sp. 245 - 250 °C.

Saatu C 61,35; H 5,85; N 16,74; yhdisteelle

$C_{17}H_{18}N_4OCl$ laskettu C 61,72; H 5,78; N 16,93 %;

δ_H (360 MHz, D₂O): 2,67 (2H, leveä m, CH₂-N-CH₃);
30 3,07 (3H, s, N-CH₃); 3,4 (2H, leveä m, CH₂N-CH₃); 3,55 (3H, s, N-CH₃); 3,48 (2H, leveä m, CH₂CH₂N); 6,27 (1H, leveä m, C=CH-CH₂); 7,09 (2H, leveä m, H-5,6); 7,11 (1H, d, J = 5 Hz, H-4); 7,22 (1H, s, H-2); 7,35 (1H, d, J = 5 Hz, H-7);

35 M/Z 294 (M^+ , vapaa emäs, 100 %), 158 (40), 110

(30), 94 (30), 77 (10).

Esimerkki 31

3-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]-
1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-hydrokloridi

5 a) 1-metyyli-indoli-3-tiokarboksiamidi

1-metyyli-indoli-3-karboksiamidia (0,6 g) suspen-
doitiin tolueeniin (20 ml), lisättiin Lawessonin reagens-
sia (0,7 g) ja seosta kuumennettiin refluksoiden typpi-
mosfäärissä 30 min, kunnes liukeneminen tapahtui. Liuosta
10 jäähdytettiin ja tolueeni poistettiin alennetussa painees-
sa. Oranssi jäännös puhdistettiin pylväskromatografoimalla
alumiinioksidilla käyttäen eluenttina dikloorimetaania.
Näin saatiin oranssia kiteistä ainetta (0,5 g).

δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 3,82 (3H, s, NCH_3); 7,18 ja
15 7,23 (2H, 2 x dt, $J = 7,1$ Hz, 1,1 Hz, H-5 ja H-6); 7,49
(1H, d, $J = 7,5$ Hz, H-7); 8,08 (1H, s, H-2); 8,59 (1H, d,
 $J = 7,5$ Hz, H-4); 8,76 (2H, leveä s, NH_2);

M/Z 190 (M^+ , 100 %), 174 (20), 157 (80).

20 b) 3-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-yy-
lilpyridiini-hydrobromidi

1-metyyli-indoli-3-tiokarboksiamidia (0,5 g) liuo-
tettiin vedettömään DMF:in (5 ml). Tämä liuos lisättiin
3-bromiasetyylipyridiini-hydrobromidin (1,1 g) suspensioon
vedettömässä DMF:ssa (2 ml). Tätä sekoitettiin 10 min huo-
25 neen lämpötilassa. Otsikon mukainen yhdiste erotettiin
suodattamalla ja pestiin huolellisesti eetterillä, 0,5 g.

δ_H (360 MHz, DMSO- d_6): 3,91 (3H, s, NCH_3); 7,2-7,4
(2H, m, H-5 ja H-6); 7,58 (1H, d, $J = 7,4$ Hz, H-7); 8,03
(1H, dd, $J = 5,5$ Hz, 8,1 Hz, H-5", β -pyr); 8,26 (1H, s, H-
30 5', tiatsoli); 8,36 (1H, d, osittain peittynyt, H-4); 8,38
(1H, s, H-2); 8,83 (1H, mc, H-4", τ -pyr); 8,99 (1H, d, J
= 8,2 Hz, H-6", α -pyr); 9,47 (1H, mc, H-2", α -pyr);

M/Z 291 (M^+ , 100 %), 135 (30).

35 c) 3-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-
yyli]-1-metyylipyridiini-jodidi

Edellä oleva hydrobromidi saatiin vapautumaan vapaana emäksenä käsittelemällä metanolipitoisella kaliumkarbonaatilla. Jäännös suspendoitiin veteen ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen faasi kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa, saatu kiinteä aine puhdistettiin "flash"-kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina 10 % etyyliasetaattia dikloorimetaanissa, jolloin saatiin vaaleankeltaista kiinteää ainetta (0,6 g). Tämä liuotettiin asetoniin (25 ml) ja metyylijo-

10 didia (1 ml) lisättiin sekoitettuun liuokseen. 5 min:n kuluttua havaittiin kiteinen saostuma. Tämä erotettiin suodattamalla ja pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,85 g kirkkaankeltaista kiteistä ainetta, sp. 250 °C (hajoaa).

15 Saatu C 49,90; H 3,71; N 9,65; yhdisteelle

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{SI}$ laskettu C 49,89; H 3,72; N 9,70 %.

δ_{H} (360 MHz, DMSO-d_6): 3,91 (3H, s, NCH_3); 4,48 (3H, s, NCH_3 pyr); 7,29-7,36 (2H, m, H-5 ja H-6); 7,59 (1H, dd, $J = 6,4$ Hz, 1,5 Hz, H-7); 8,22 (1H, dd, $J = 6,1$

20 Hz, 6,0 Hz, H-5", β -pyr); 8,27 (1H, s, H-5', tiatsoli); 8,40 (1H, dd, H-4, osittain peittynyt), 8,41 (1H, s, H-2); 8,94 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-4", β -pyr); 9,13 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-6", α -pyr); 9,59 (1H, s, H-2", α -pyr);

M/Z 291 (M^+ , 40 %), 220 (80), 169 (100).

25 d) 3-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]-1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini-hydrokloridi

3-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]-1-metyylipyridiini-jodidia (0,8 g) suspendoitiin etanoliin (20 ml) ja veteen (1 ml). Natriumboorihydridiä (0,1 g)

30 lisättiin erinä, jolloin samalla kehittyi runsaasti vetyä. 30 min:n kuluttua voimakkaan keltainen väri oli muuttunut vaaleanruskeaksi sävyksi. 5 M vetykloridihappoa lisättiin pisaroittain poistamaan ylimääräinen natriumboorihydridi. Pullon sisältö kaadettiin kylläiseen natriumvetykarbonaattiliuokseen, jota uutettiin dikloorimetaanilla (4 x 150

35

ml). Tämä pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina metanolin ja dikloorimetaanin seosta (10:90), jolloin saatiin 0,4 g tuotetta. Tätä puhdistettiin edelleen liuottamalla metanoliin ja lisättäessä HCl :n metanoliliuosta (20 ml) hydrokloridi saostui keltaisena jauheena. Tämä kiteytettiin uudelleen etanolin vesiliuoksesta, sp. 235°C (hajoa).

δ_{H} : 2,6-2,8 (2H, m, β -pyr); 3,08 (3H, s, NMe pyr); 3,16-3,28 (1H, m, α -pyr); 3,65 (1H, mc, α -pyr); 3,74 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-1, α -pyr); 4,14 (1H, d, $J = 15,6$ Hz, H-1, α -pyr); 6,53 (1H, mc, H-4, τ -pyr); 7,09 (1H, s, SCH); 7,23 ja 7,30 (2H, 2 x t, $J = 7,9$ Hz, H-5 ja H-6); 7,37 (1H, d, $J = 7,9$ Hz); 7,53 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,75 (1H, s, H-2);

M/Z 309 (M^+ , vapaa emäs, 100 %), 265 (40), 168 (40), 96 (35).

Esimerkki 32

3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-vetyoksalaatti (ekso) ja 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.1]heptaani-vetyoksalaatti (endo)

Näitä valmistettiin 5-kloori-3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsolista (2,6 g) ja 3-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.1]heptaanista (1,8 g) käyttäen esimerkissä 26 d) esitettyä menetelmää. Saatu öljy puhdistettiin ja isomeerit erotettiin "flash"-kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5), jolloin saatiin vähemmän polaarinen ekso-isomeeri (0,18 g) ja polaarisempi endo-isomeeri (0,49 g) kiteisinä kiinteinä aineina. Oksalaattisuolat valmistettiin lisäämällä oksaalihapon eetteriliuosta vapaisiin emäksiin, jotka oli liuotettu dikloorimetaaniin, jolloin molemmat isomeerit saatiin valkoisina kiteisinä aineina.

Ekso-isomeeri: sp. 171 - 172 °C (hajoaa); δ_H (250 MHz, D_2O): 1,9-2,0 ja 2,2-2,3 (2H, leveä m, CH_2); 3,1-3,8 (8H, leveä m, 3 x CH_2N , 2 x CH); 3,81 (3H, s, NCH_3); 7,26-7,40 (2H, m, ArH); 7,49 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7); 7,81 (1H, s, H-2); 8,15 (1H, d, $J = 7$ Hz, H-4); M/Z 310 (M^+ , vapaa emäs, 100 %) 188 (30), 156 (95).

Endo-isomeeri: sp. 195-196 °C (hajoaa). Saatu: C 56,30; H 5,06; N 13,75; yhdisteelle $C_{17}H_{18}N_4S \cdot (COOH)_2 \cdot 0,25H_2O$ laskettu C 56,35; H 5,10; N 13,84 %; δ_H (250 MHz, D_2O): 1,7-1,8 ja 2,0-2,1 (2H, leveä m, CH_2); 3,4-3,6 (5H, m, 2 x CH_2N , CH); 3,7-3,8 (1H, m, CHHN); 3,85 (3H, s, NCH_3); 3,8-4,0 (1H, m, CHHN); 4,25-4,35 (1H, leveä m, CH); 7,3-7,4 (2H, m, ArH); 7,54 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-7); 7,94 (1H, s, H-2); 8,24 (1H, d, $J = 7$ Hz, H-4); M/Z 310 (M^+ , vapaa emäs, 100 %) 188 (30), 156 (90).

Esimerkki 33

3-[3-[1H-indol-2-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

a) [1H-indol-2-yyli]amidioksiimi

1H-indoli-2-nitriiliä (0,39 g) kuumennettiin refluksoiden etanolissa (25 ml) hydroksyyliamiinihydrokloridin (0,29 g) ja kaliumkarbonaatin (0,76 g) kanssa 3 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin puhdistamaton tuote keltaisenruskeana kiinteänä aineena (0,44 g), jota käytettiin edelleen ilman lisäpuhdistusta.

δ_H (250 MHz, $DMSO-d_6$): 3,32 (3H, s, NCH_3); 5,83 (2H, leveä s, NH_2); 6,84 (1H, m, H-3); 6,9-7,5 (4H, m, ArH);

M/Z 175 (M^+ , 60 %) 142 (100).

b) 3-[3-[1H-indol-2-yyli]-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani-vetyoksalaatti

Tätä valmistettiin [1H-indol-2-yyli]amidioksiimista (0,43 g) ja 3-karbometoksi-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaanista (0,83 g) käyttäen esimerkissä 3 esitettyä menetelmää. Saa-

tu kiinteä aine puhdistettiin kromatografoimalla silika-
geelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaanin ja metanolin
seosta (97:3). Tuotetta puhdistettiin edelleen muodosta-
malla oksalaattisuola, jotta saatiin otsikon mukainen yh-
5 diste (0,30 g), sp. 180 - 182 °C (hajoaa);

Saatu C 56,02; H 5,21; N 13,14; laskettu C 55,94;
H 4,92; N 13,05 %.

δ_H (360 MHz, CF_3COOD).

Esimerkki 34

10 Tablettien valmistus

Tabletteja, jotka sisältävät 1,0, 2,0, 25,0, 26,0,
50,0 ja 100,0 mg seuraavia yhdisteitä, valmistetaan alla
esitettyllä tavalla:

3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-
15 yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani.

1-metyyli-4-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksa-
diatsol-5-yyli]piperidiini

3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-
yyli]-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani.

20 1-metyyli-3-[5-dimetyyliaminoetyyli-1,2,4-oksadiat-
sol-3-yyli]indoli.

3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-
yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani.

3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsol-5-
25 yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani.

3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-
yyli]-8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani.

Taulukko lääkeannoksille, jotka sisältävät 1 - 25
30 mg tehokasta yhdistettä

Taulukko lääkeannoksille, jotka sisältävät 1 - 25 mg tehokasta yhdistettä

		Määrä/mg		
5	Tehokas yhdiste	1,0	2,0	25,0
	Mikrokiteinen selluloosa	49,25	48,75	37,25
	Modifioitu maissitärkkelys (elintarvikelaatu)	49,25	48,75	37,25
	Magnesiumstearaatti	0,50	0,50	0,50

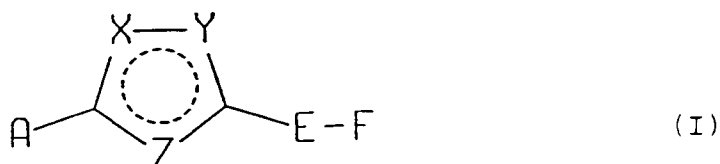
10 Taulukko lääkeannoksille, jotka sisältävät 26 - 100 mg tehokasta yhdistettä

		Määrä/mg		
15	Tehokas yhdiste	26,0	50,0	100,0
	Mikrokiteinen selluloosa	52,0	100,0	200,0
	Modifioitu maissitärkkelys (elintarvikelaatu)	2,21	4,25	8,5
	Magnesiumstearaatti	0,39	0,75	1,5

20 Koko tehokkaan yhdisteen määrä ja selluloosa ja erä maissitärkkelystä sekoitetaan ja rakeistetaan 10-% maissitärkkelystahnaksi. Saatu rakeinen aines seulotaan, kuivataan ja sekoitetaan jäljellä olevan maissitärkkelyksen ja magnesiumstearaatin kanssa. Saatu rakeinen aines puristetaan sen jälkeen tableteiksi, jotka sisältävät tablettia kohti 1,0 mg, 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg, 25 50,0 mg ja 100,0 mg vaikuttavaa ainetta.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä, jonka avulla valmistetaan kaavan I
mukaista yhdistettä tai sen suolaa tai lääkkeen esias-
tetta,

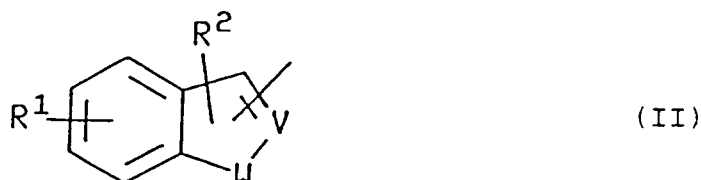


jolloin

pilkkuviivalla merkitty ympyrä tarkoittaa yhtä
tai kahta kaksoissidosta, joka voi olla missä tahansa 5-
renkaan asemassa;

X, Y ja Z ovat toisistaan riippumatta happi, rik-
ki, typpi tai hiili sillä edellytyksellä, että vähintään
yksi merkinnöistä X, Y ja Z tarkoittaa happea, rikkiä
tai typpeä;

A on ryhmä, jolla on kaava II:



jossa

R¹ on vety, hydroksyyli, C₁-C₆-alkyyli, C₂-C₆-al-
kenyyli, C₂-C₆-alkynylyli, C₁-C₆-alkoksi, hydroksi-(C₁-C₆)-
alkyyli, halogeeni, amino, syano, -CONR⁶R⁷ tai -SO₂NR⁶R⁷,
joissa R⁶ ja R⁷ ovat toisistaan riippumatta vety, C₁-C₆-
alkyyli, C₂-C₆-alkenyyli tai C₂-C₆-alkynylyli;

R² on vety, halogeeni, C₁-C₆-alkyyli, C₁-C₆-alkoksi
tai C₁-C₆-alkyylikarbonyyli;

V on typpi, -CH tai -C- ja

W on happi, rikki tai $\overset{|}{-NR^8}$, jossa R^8 on vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_6 -alkenyyli tai C_2 - C_6 -alkynyyli;

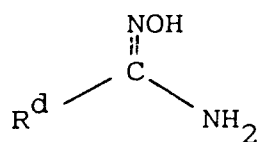
E on sidos tai suoraketjuinen tai haaroitunut alkyleeniketju, jossa on 1 - 5 hiiliatomia ja joka on mahdollisesti substituoitu hydroksyyllillä tai fenyyllillä; ja

F on

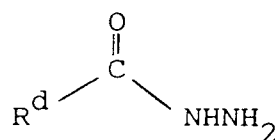
a) ei-aromaattinen atsasyklinen tai atsabisyklinen rengassysteemi tai

b) ryhmä, jolla on kaava $-NR^aR^b$, jossa R^a ja R^b ovat toisistaan riippumatta vety, C_1 - C_6 -alkyyli, C_2 - C_6 -alkenyyli, C_2 - C_6 -alkynyyli tai aryyli- $(C_1$ - $C_6)$ -alkyyli, sillä ehdolla, että F ei ole $-NH_2$, kun X on CH, Y on S, Z on N, R^2 on vety, V on CH, W on NH, E on sidos ja R^1 on vety tai alempi alkoksi indoliosan A 5-asemassa; t u n n e t t u siitä, että

(A) kaavan R^c-CO_2H mukaisen karboksyylihapon reaktiivisen johdannaisen annetaan reagoida joko kaavan V tai kaavan VI mukaisen yhdisteen tai edellisten suolan kanssa:



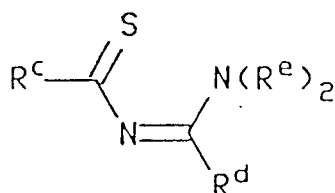
(V)



(VI)

jossa yksi ryhmistä R^c tai R^d on kaavan A mukainen ryhmä ja toinen on kaavan -E-F mukainen ryhmä, jotka on määritetty edellä; tai

(B) syklisoidaan yhdiste, jolla on kaava VIII:

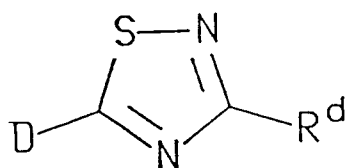


(VIII)

jossa ryhmällä R^c ja R^d on edellä annettu merkitys ja R^e on vety tai alkyyliryhmä; tai

(C) sykloadditoimalla nitriilisulfidi $R^c-C\equiv N^+-S^-$ kaavan R^dCN mukaisen nitriilin kanssa, jolloin ryhmällä R^c ja R^d on edellä annetut merkitykset; tai

(D) kaavan IX mukaisen tiadiatsolin

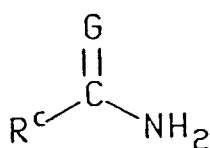


(IX)

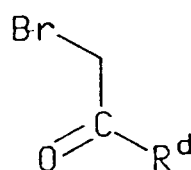
annetaan reagoida sellaisen reagenssin kanssa, jossa on anioni R^c , jossa ryhmällä R^c ja R^d on edellä annettu merkitys ja D on halogeeni; tai

(E) dehydraamalla kaavan $R^cCSNHNHCONR^sR^t$ mukaista tiosemikarbatsidia, jossa ryhmällä R^c on edellä annettu merkitys ja ryhmät R^s ja R^t ovat vety tai alkyyliryhmä, minkä jälkeen ryhmä R^2 liitetään tavallisia menetelmiä käyttäen; tai

(F) kaavan X mukaisen amidin tai tioamidin annetaan reagoida kaavan XI mukaisen α -haloketonin kanssa:



(X)



(XI)

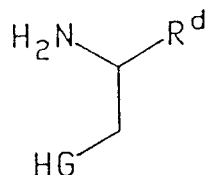
jolloin G on happi tai rikki ja ryhmällä R^c ja R^d on edellä annettu merkitys; tai

(G) edellisen kaavan X, jossa G on happi, mukaisen amidin annetaan reagoida edellisen kaavan XI mukaisen α -haloketonin kanssa ammoniakin läsnä ollessa; tai

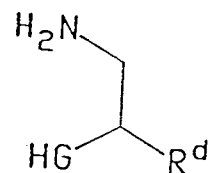
(H) kaavan R^c-CO_2H mukaisen karboksyylihapon reaktiivisen johdannaisen annetaan reagoida joko kaavan XII

tai kaavan XIII mukaisen yhdisteen tai niiden suolan kanssa:

5



(XII)



(XIII)

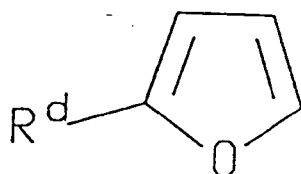
10

jolloin G on happi tai rikki ja ryhmillä R^c ja R^d on edellä annetut merkitykset; tai

(I) nitriilioksidin annetaan reagoida sopivan alkeenin kanssa; tai

(J) kaavan XIV mukaisen yhdisteen

15



(XIV)

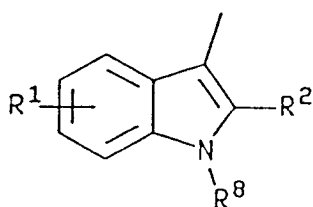
20

annetaan reagoida reagenssin kanssa, jolla on anioni R^c , jossa ryhmillä R^c ja R^d on edellä annetut merkitykset.

25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että sen avulla voidaan valmistaa yhdistettä, jossa ryhmä A on indoli, jolla on kaava IIB:

30



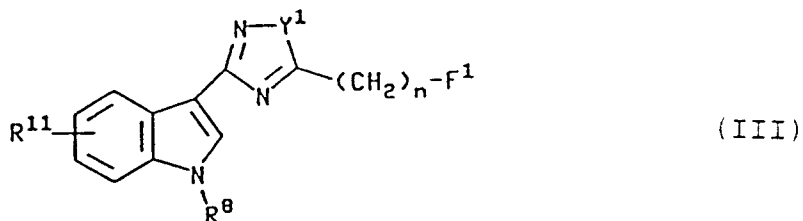
(IIB)

35

jossa ryhmillä R^1 , R^2 ja R^8 on patenttivaatimuksen 1 mukainen merkitys.

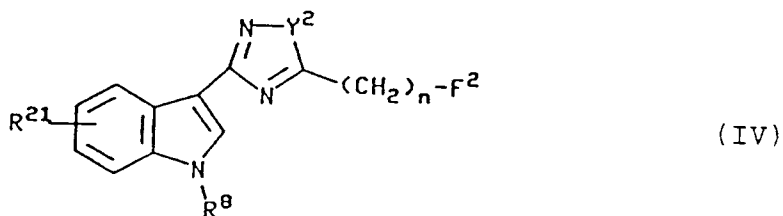
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sen avulla voidaan valmistaa yhdistettä, jossa F on pyrrolidiini, piperidiini, tetrahydropyridiini, atsanorbornaani, kinuklidiini, isokinuklidiini, atsabisyklo[3.2.1]oktaani tai atsabisyklo[3.3.1]nonaani, joista mikä tahansa voi mahdollisesti olla substituoitu metoksilla, metyyllillä tai hydroksyyllillä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sen avulla voidaan valmistaa kaavan III mukaista yhdistettä:



jossa ryhmällä R^8 on patenttivaatimuksen 1 mukainen merkitys, Y^1 on happi tai rikki, n on 0, 1 tai 2, R^{11} on vety, hydroksyyli tai hydroksimetyyli ja F^1 on ryhmä, jolla on patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaava $-NR^aR^b$.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sen avulla voidaan valmistaa yhdistettä, jolla on kaava IV:



jossa ryhmällä R^8 on patenttivaatimuksen 1 mukainen merkitys, Y^2 on happi tai rikki, n on 0, 1 tai 2, R^{21} on vety, halogeeni, syano tai C_1 - C_6 -alkyyli ja F^2 on ei-

aromaattinen atsasyklinen tai atsabisyklinen rengassysteemi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 t u n n e t t u siitä, että sen avulla voidaan valmis-
 5 taa yhdistettä, joka kuuluu seuraavaan ryhmään:
 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
 1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
 2-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
 1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
 10 1-metyyli-3-[5-dimetyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-
 3-yyli]indoli;
 [3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]me-
 tyylitrimetyyliammoniumjodidi;
 1-metyyli-4-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiat-
 15 sol-5-yyli]piperidiini;
 1,1-dimetyyli-4-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]piperidiinijodidi;
 1-metyyli-3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]piperidiini;
 20 1,1-dimetyyli-3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]piperidiinijodidi;
 1-metyyli-3-[5-aminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli;
 1-metyyli-3-[5-metyyliaminometyyli-1,2,4-oksadiatsol-
 25 3-yyli]indoli;
 3-[3-(5-fluori-1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
 1-metyyli-3-[5-dimetyyliaminoetyyli-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]indoli;
 30 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
 8-metyyli-8-atsabisyklo[3.2.1]oktaani;
 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
 1,2,5,6-tetrahydropyridiini;
 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
 35 1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini;

- 3-[5-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-yyli]-
1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 3-[4-(5-syanoindol-3-yyli)-1,3-tiatsol-2-yyli]-1-metyy-
li-1,2,5,6-tetrahydropyridiini;
- 5 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
1-atsa-2-metoksibisyklo[2.2.2]oktaani;
1-metyyli-3-[5-(2-aminoetyyli)-1,2,4-oksadiatsol-3-
yyli]indoli;
- 1-metyyli-3-[5-(2-N-metyyliaminoetyyli)-1,2,4-oksadiat-
sol-3-yyli]indoli;
- 10 1-metyyli-3-[5-(2-(1-piperidyyli)etyyli)-1,2,4-oksadiat-
sol-3-yyli]indoli;
- 3-[3-(1-metyyli-indol-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 15 6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
2-metyyli-6-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiat-
sol-5-yyli]-2-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-
1-atsabisyklo[2.2.1]heptaani;
- 20 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli]-
1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 3-[3-(1H-indatsol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-
atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 25 3-[3-(1H-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsa-
bisyklo[2.2.2]oktaani;
- 3-[3-(1,7-dimetyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-
yyli]-1-atsabisyklo[2.2.2]oktaani;
- 4-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3,4-oksadiatsol-5-yyli]-
1-metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini;
- 30 3-[2-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,3-tiatsol-4-yyli]-1-
metyyli-1,2,5,6-tetrahydropyridiini;
- 3-[3-(1-metyyli-indol-3-yyli)-1,2,4-tiadiatsol-5-yyli]-
1-atsabisyklo[2.2.1]heptaani;
- 35 3-[3-(1H-indol-2-yyli)-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-1-atsa-
bisyklo[2.2.2]oktaani;

ja niiden suoloja ja lääkkeiden esiasteita.

5 7. Menetelmä farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että siinä sekoitetaan minkä tahansa edellä olevan patenttivaatimuksen mukaan valmistettua yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen tai täyteaineen kanssa.

10 8. Minkä tahansa patenttivaatimuksen 1 - 6 mukaisesti valmistetun yhdisteen käyttö psyykkisten sairauksien, tuskatilojen, alkoholista tai huumeista vierotuksen, kivun, mahalaukun retention, mahan toimintahäiriöiden, migreenin, pahoinvoinnin ja oksentamisen ja ennenaikaisen vanhuudentylsistymisen ja vanhuudentylsistymisen hoitoon tarkoitetun lääkkeen valmistukseen.