

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 934203 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **934203**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07D471/04  
C07D209:00  
C07D221:00**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **25.03.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.09.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **24.09.1993**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **25.03.1992 PCT/SE1992/000190**  
Internationell ansökan - International  
application

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

27.03.1991 SE 9100920

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • Aktiebolaget Astra, 151 85 Södertälje, SVERIGE, (SE)**

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Briving, Carin, Sverige, SVERIGE, (SE)  
2 • Elebring, Marie, Sverige, SVERIGE, (SE)  
3 • Carlsson, Stig, Sverige, SVERIGE, (SE)  
4 • Carter, Robert, Sverige, SVERIGE, (SE)  
5 • Kühler, Thomas, Sverige, SVERIGE, (SE)  
6 • Nordberg, Peter, Sverige, SVERIGE, (SE)  
7 • Starke, Ingemar, Sverige, SVERIGE, (SE)  
8 • Svensson, Arne, Sverige, SVERIGE, (SE)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki**

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

**Uusia aktiivisia yhdisteitä**

**Nya aktiva föreningar**

## Uusia aktiivisia yhdisteitä - Nya aktiva föreningar

## Keksinnön ala

5 Keksinnön kohteena on aikaansaada uusia yhdisteitä, ja niiden terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jotka estävät ulkoisesti tai sisäisesti stimuloitua mahahapon erittymistä ja joita voidaan siten käyttää maha- tai pohjukaissuolihaavan ennaltaestoon ja hoitoon.

10

Tämä keksintö koskee myös keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttöä estämään mahahapon erittymistä nisäkkäillä mukaan lukien ihmisellä. Yleisemmässä mielessä keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää estämään ennalta ja hoitamaan 15 nisäkkäillä, mukaan lukien ihmisellä ruoansulatuskanavan tulehdussairauksia, ja mahahappoon liittyviä sairauksia, kuten mahakatarria, mahahaavaa, pohjukaissuolen haavaumaa, mahansisällön ruokatorveen takaisinvuotoa ja Zollinger-El-lison-oireyhtymää. Lisäksi yhdisteitä voidaan käyttää hoi- 20 dettaessa muita ruoansulatuskanavan häiriöitä, joilla mahahapon erittymisen vastainen vaikutus on toivottavaa, esimerkiksi potilailla, joilla on gastriinia erittäviä kasvaimia, ja potilailla, joilla on akuuttia ruoansulatuskanavan ylempään osan verenvuotoa. Niitä voidaan käyttää potilailla myös 25 tehohoitotilanteissa, ja leikkausta ennen ja sen jälkeen estämään hapon aspiroinnin ja stressihaavaumat. Keksintö liittyy myös farmaseuttisiin koostumuksiin, jotka sisältävät aktiivisena valmistusaineena ainakin yhtä keksinnön mukaista yhdistettä tai sen terapeuttisesti hyväksyttävää suolaa.

30 Eräässä näkökannassa keksintö liittyy menetelmiin tällaisten uusien yhdisteiden valmistamiseksi, ja aktiivisten yhdisteiden käyttöä farmaseuttisten koostumusten valmistuksessa edellä mainittuun lääketieteelliseen käyttöön.

35 Tekniikan taso

Määrätyt pyrrolo[2,3-b]pyridiinit on kuvattu julkaisuissa: Saify, Pak. J. Pharmacol. 86 Vol 2(2) s. 43-36 (1985); Sai-

fy, J. Pharm. Univ. Kar. 2(2):99-103 (1984); Timpe et al., J. Prakt. Chem. 80 vol 322(3) s. 517,21 (1980); Ogali et al., Indian Journal of Chemistry vol. 27B, 656-651 (1988).

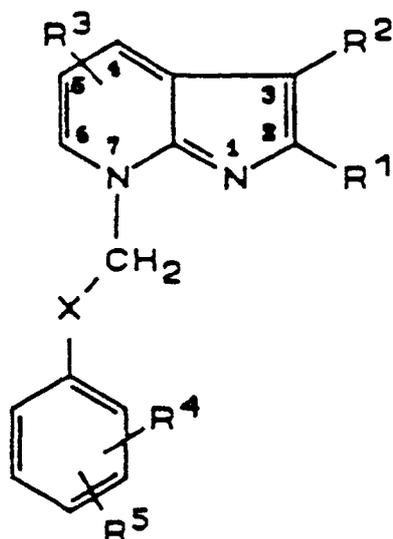
## 5 Keksintö

On keksitty, että seuraavan kaavan I mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita mahahapon erittymisen estäjinä. Kaavan I mukaiset yhdisteet aikaansaavat tämän vaikutuksen estämällä ruoansulatuskanavan  $H^+K^+$ -ATPaasientsyymiä.

10

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat seuraavan kaavan I mukaisia:

15



I

20

25

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa,

jossa

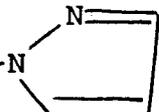
30

X on  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{O}-\text{R}^6 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{N}-\text{O}-\text{R}^6 \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$  tai  $-\text{CH}_2-$ ;

$R^1$  on H, alempi alkyyli,  $\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^7$ , halogeeni, fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu  $\text{C}_{1-6}$ -alkyyllillä,  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksi,  $\text{C}_{1-6}$ -asyyli, halogeeni,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  tai  $\text{C}_{1-6}$ -alkoksikarbonyyli;

35

R<sup>2</sup> on H, alempi alkyyli, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub> $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C-NH<sub>2</sub>, halogeeni, O-R<sup>8</sup>,

5 CH<sub>2</sub>-N  , S-CN, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>C≡CH, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NC tai NH<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> on H, alempi alkyyli, CF<sub>3</sub>, O-R<sup>9</sup>, NH<sub>2</sub>, alempi alkyylimino,

10 di-alempi alkyylimino, halogeeni, CN,  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ S-R<sup>10</sup>, S-R<sup>10</sup> tai NHCOR<sup>10</sup>;

R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup>, jotka ovat samat tai erilaisia, ovat H, alempi alkyyli, CN, halogeeni, O-R<sup>11</sup>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alempi alkyylimino, di-alempi alkyylimino, S-R<sup>12</sup>, NHCOR<sup>13</sup>, NHCOR<sup>14</sup>

15 CF<sub>3</sub> tai  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ C-R<sup>15</sup>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> ja R<sup>13</sup> jotka ovat samat tai erilaisia, ovat H tai alempi alkyyli;

20 R<sup>10</sup> on alempi alkyyli tai fenyyli alempi alkyyli;

R<sup>12</sup> ja R<sup>14</sup>, jotka ovat samat tai erilaisia, ovat alempi alkyyli;

25 R<sup>15</sup> on H, alempi alkyyli, OH tai alempi alkoksi; sillä ehdolla, että R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> eivät ole samanaikaisesti H. Tässä käytettäessä käsitteeseen "alempi" luetaan hiilivetyryhmille, alkoksi-, alkyylimino-, dialkyylimino-, alkyylitio-, alkyylisulfinyyli-, fenyylialkyyli-  
30 lisulfinyyli-, asyylimino- tai alkoksikarbonyyliryhmille käytettäessä mukaan mm. suoraketjuinen ja haaroittunut hiilivetyryhmä, jossa on jopa 6 hiiliatomia.

35 Käsitteeseen halogeeni luetaan mukaan fluori, kloori, bromi ja jodi.

Keksinnön suoja-alaan kuuluvat sekä puhtaat enantiomeerit, raseemiset seokset ja kahden enantiomeerin epätasaiset seokset. Olisi ymmärrettävä, että kaikki mahdolliset diastereomeeriset muodot (puhtaat enantiomeerit tai raseemiset seokset) kuuluvat keksinnön suoja-alaan. Keksintöön kuuluvat myös kaavan I mukaiset yhdisteet, joilla on kaavan I mukaisen yhdisteiden biologinen tehtävä.

Prosessiolosuhteista ja lähtöaineista riippuen kaavan I mukaiset lopputuotteet saadaan joko neutraalissa - tai suolamuodossa. Sekä vapaa emäs tai happo että näiden lopputuotteiden suolat kuuluvat keksinnön suoja-alaan.

Uusien yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan muuttaa sinänsä tunnetulla tavalla vapaaksi emäkseksi käyttämällä emäksisiä aineita kuten alkali, tai ioninvahdolla. Saatu vapaa emäs voi myös muodostaa suoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Happoadditiosuolojen valmistuksessa käytetään edullisesti sellaisia happoja, jotka muodostavat sopivasti terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Esimerkkejä tällaisista hapoista ovat vetyhalogeenihapot, sulfonihapot, fosforihappo, typpihappo, alifaattiset, alisykliset, aromaattiset tai heterosykliset karboksyyli- tai sulfonihapot kuten muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, meripihkahappo, glykoliuhappo, maitohappo, omenahappo, viinihappo, sitruunahappo, askorbiinihappo, maleiinihappo, hydroksimaleiinihappo, palorypälehappo, p-hydroksibentsoehappo, "embonic acid", metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, hydroksietaanisulfonihappo, etyleenisulfonihappo, halogeenibentseenisulfonihappo, tolueenisulfonihappo tai naftyylisulfonihappo.

Uuden pyrrolo[2,3-b]pyridiinin nämä tai muut suolat, kuten esimerkiksi pikraatit voivat toimia saatujen vapaiden emästen puhdistusaineina. Voidaan muodostaa emästen suoloja, erottaa liuoksesta, ja sitten vapaa emäs voidaan ottaa tal-

teen uuden suolan liuoksesta suuremmalla puhtaudella.

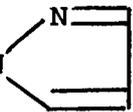
Uusien yhdisteiden emäsadditiosuolat voidaan muuttaa happo-  
muotoon käyttämällä epäorgaanisia tai orgaanisia happoja, ja  
5 muuttaa sitten uudelleen terapeuttisesti sopivaksi suolaksi  
kuten natrium- ja kaliumsuolaksi lisäämällä NaOH:ta ja KOH:-  
ta, vastaavasti.

Edullisia kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmiä ovat:

10

1. Yhdisteet, joissa X on  $\overset{\text{O}}{\text{C}}-$ ,  $\overset{\text{O-R}^6}{\text{CH}}-$  tai  $-\text{CH}_2-$  ja  $\text{R}^6$  on edellä määritelty

15 2. Yhdisteet, joissa  $\text{R}^1$  on alempi alkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli,  $\text{CH}_2\text{OR}^7$  tai halogeeni ja  $\text{R}^7$  on edellä määritelty.

20 3. Yhdisteet, joissa  $\text{R}^2$  on H, alempi alkyyli,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{CN}$ ,  $\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NC}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$  ,  $\text{SCN}$ , halogeeni tai  $\text{CF}_3$ .

25 4. Yhdisteet, joissa  $\text{R}^3$  on H, alempi alkyyli,  $\text{O-R}^9$ ,  $\text{NH}_2$ , alempi alkyyliamino, di-alempi alkyyliamino,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{S-R}^{10}$ ,  
 $\overset{\text{O}}{\text{S}}-\text{R}^{10}$ , halogeeni,  $\text{CF}_3$  tai  $\text{NHCOR}^{10}$  ja  $\text{R}^9$  ja  $\text{R}^{10}$  ovat edellä määritellyt.

30 5. Yhdisteet, joissa  $\text{R}^4$  ja  $\text{R}^5$  ovat samat tai erilaisia ja ovat H, alempi alkyyli,  $\text{C}\equiv\text{N}$ , halogeeni,  $\text{O-R}^{11}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , alempi alkyyliamino, di-alempi alkyyliamino,  $\text{S-R}^{12}$ ,

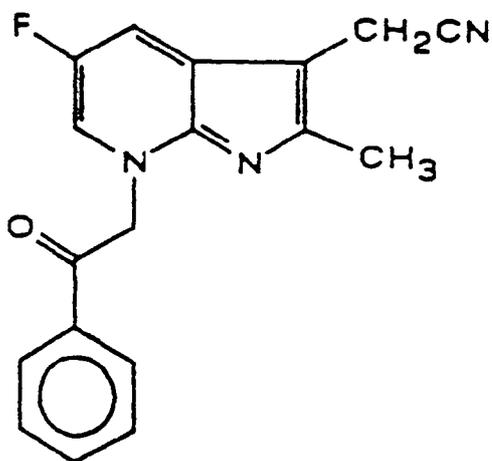
35  $\overset{\text{O}}{\text{NHCOR}}^{13}$ ,  $\text{CF}_3$  tai  $\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{R}^{15}$ , ja  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  ja  $\text{R}^{15}$  ovat edellä määritellyt.

Edullisempia kaavan I mukaisten yhdisteiden ryhmiä ovat:

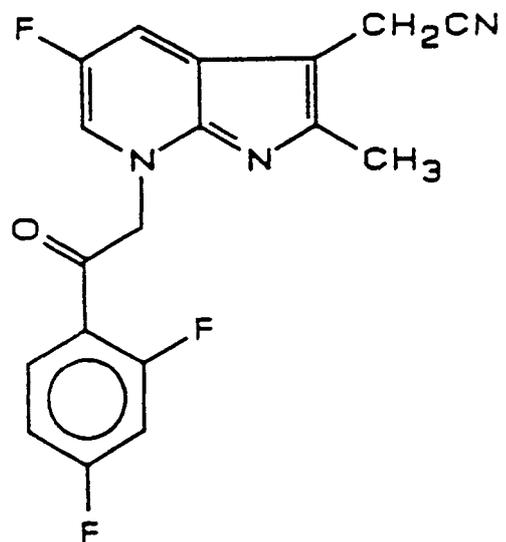
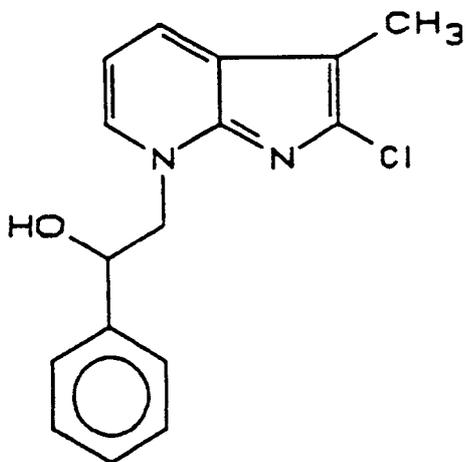
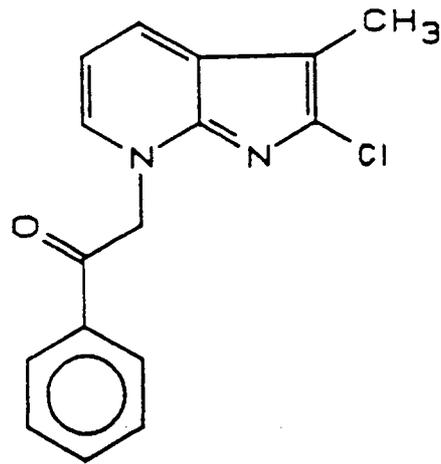
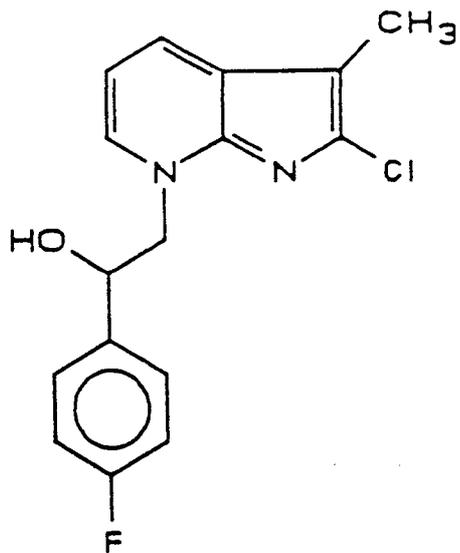
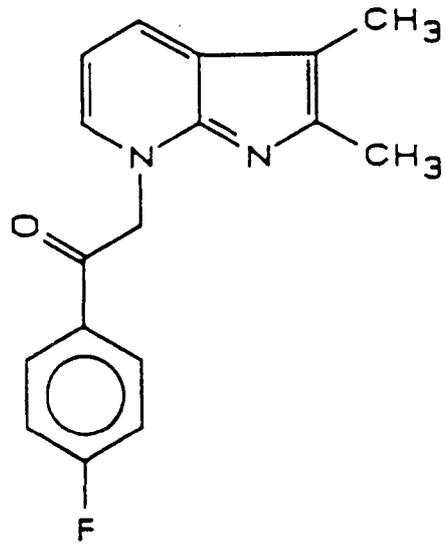
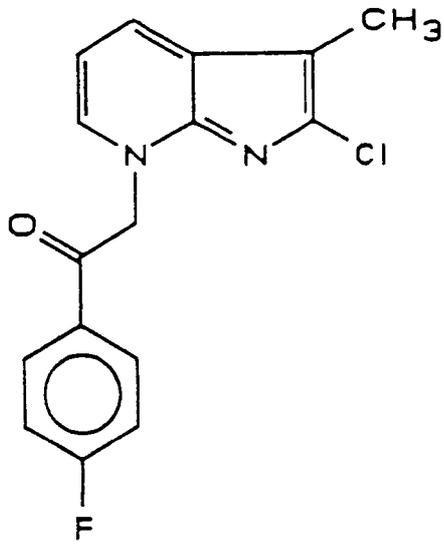
1. Yhdisteet, joissa X on  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ,  $\overset{\text{OH}}{\text{CH}}-$ ,  $\overset{\text{OCH}_3}{\text{CH}}-$ ,  $\overset{\text{O-C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-$  tai  $-\text{CH}_2-$
2. Yhdisteet, joissa R<sup>1</sup> on CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Cl, Br tai fenyyli
3. Yhdisteet, joissa R<sup>2</sup> on H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub> $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NH}_2$ , F, Cl, Br, SCN, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>C≡CH, CF<sub>3</sub> tai CH<sub>2</sub>NC
4. Yhdisteet, joissa R<sup>3</sup> on H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, F, Cl, Br, S-CH<sub>3</sub>, S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- tai NHCOCH<sub>3</sub>.
5. Yhdisteet, joissa R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat samat tai erilaisia ja ovat H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, F, Cl, Br, OH, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, S-CH<sub>3</sub> tai CF<sub>3</sub>.
- Radikaali R<sup>3</sup> on kaavan I mukaisen yhdisteen 4-, 5- tai 6- asemassa, edullisesti 5- tai 6- asemassa.

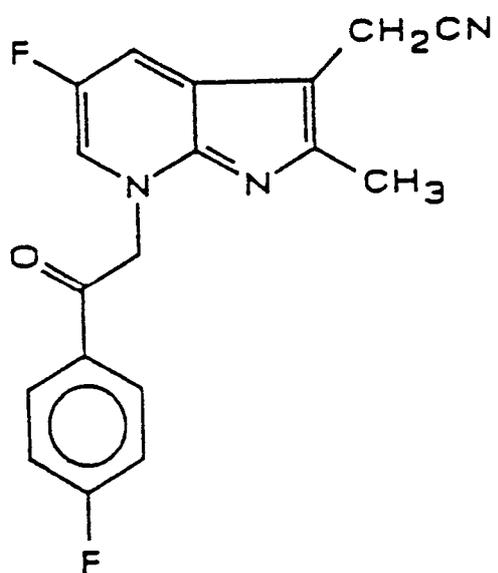
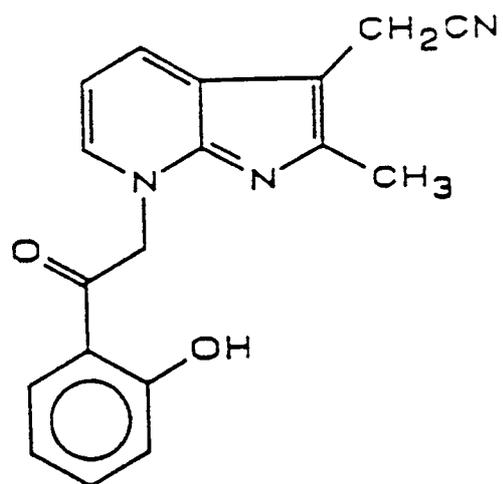
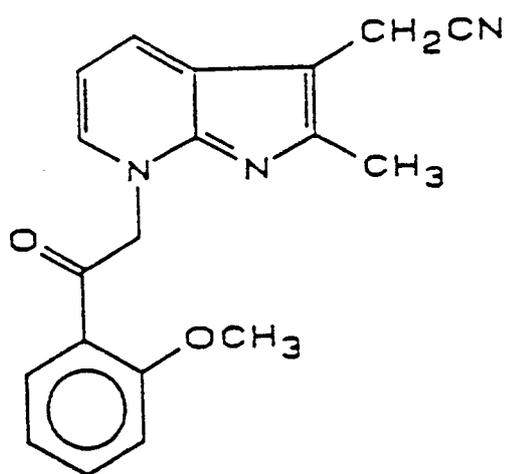
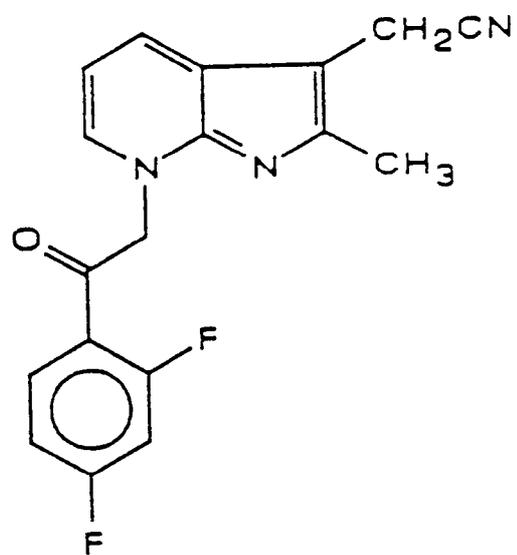
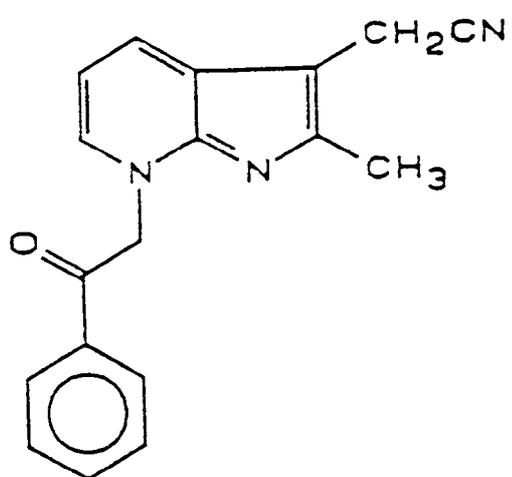
Radikaalit R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat fenyyliytimen 2-, 3-, 4-, 5- tai 6- asemassa.

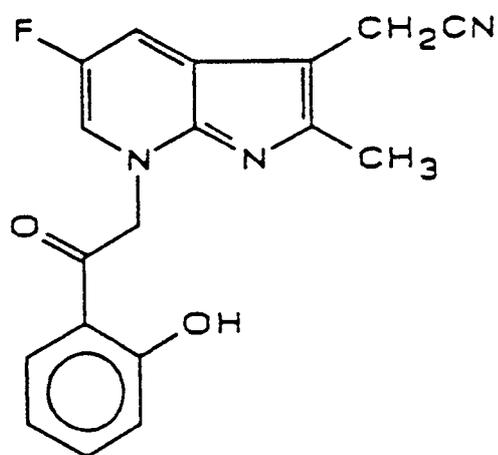
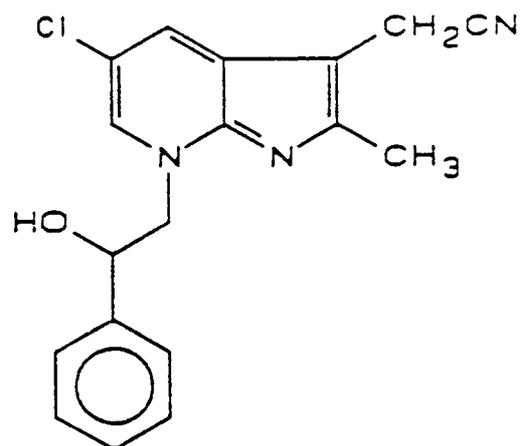
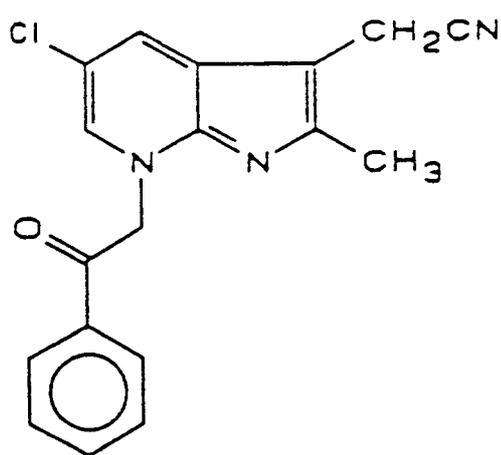
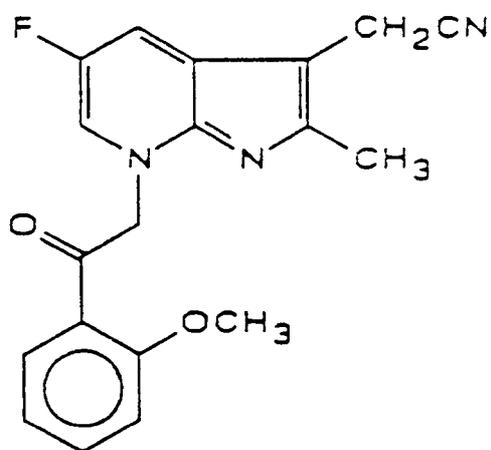
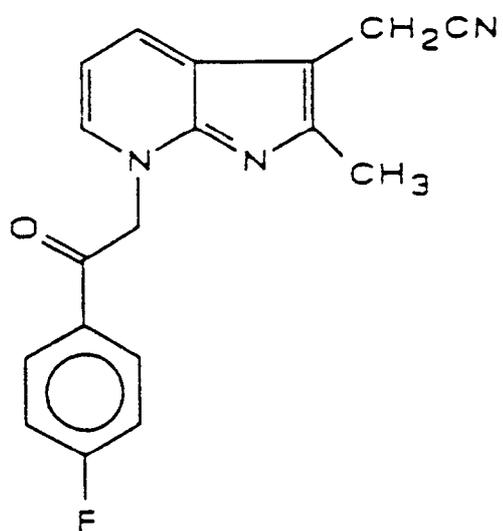
Edullisin keksinnön mukainen yhdiste on:



Muita edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat:







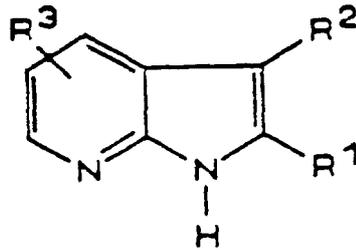
## Valmistus

Tämä keksintö antaa myös käyttöön menetelmiä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Yhdisteet voidaan valmistaa seuraavalla tavalla.

5

## A. Yleisen kaavan II mukainen yhdiste

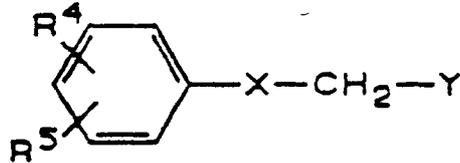
10



II

15 jossa  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^3$  ovat edellä määritellyt, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

20



III

25 jossa X,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat edellä määritellyt ja Y on poistuva ryhmä, kuten halogenidi, tosyylioksi tai mesyylioksi, jolloin saadaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  ja  $R^5$  ovat edellä määritellyt. Tämä reaktio suoritetaan mukavasti liuottimessa. Reaktioon käytetty liuotin on  
 30 edullisesti poolista liuotinta kuten asetonitriiliä tai dimetyyliformamidia tai alkoholia, esimerkiksi etanolia tai isopropanolia.

Reaktion lämpötila on tavallisesti alueella noin 20 °C:sta  
 35 käytetyn liuottimen kiehumispisteeseen, edullisemmin noin 20 - 80 °C. Reaktioaika on alueella noin 0,1 - 96 tuntia.

B. Kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa X on CHO $H$  ja R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat edellä määritellyt, valmistetaan pelkistämällä kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa X on C=O ja R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat edellä määritellyt, esimerkiksi saattamalla  
 5 reagoimaan pelkistysreagenssin kuten NaBH<sub>4</sub>:n, LiAlH<sub>4</sub>:n kanssa tai katalyyttisellä hydrogenoinnilla.

C. Kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R<sup>2</sup> on OH ja X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat edellä määritellyt, valmistetaan siten, että  
 10 kaavan I mukainen yhdiste, jossa X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat edellä määritellyt ja R<sup>2</sup> on O(C<sub>1-6</sub>)-alkyyli, saatetaan reagoimaan dealkylointireagenssin kuten B(Br)<sub>3</sub>:n tai (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiI:n kanssa.

D. Kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa X on CHO-R<sup>6</sup> ja R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat edellä määritellyt, valmistetaan siten, että kaavan I mukainen yhdiste, jossa X on CHO $H$  ja R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat edellä määritellyt, saatetaan reagoimaan  
 15 kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa

20

R<sup>6</sup>-Z

IV

jossa R<sup>6</sup> on edellä määritelty ja Z on reaktiivinen esteröity hydroksiryhmä.

25

E. Kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R<sup>4</sup> on 2-OH, R<sup>5</sup> on erilainen kuin R<sup>4</sup>, ja X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> ovat edellä määritellyt, valmistetaan siten, että kaavan I mukainen yhdiste, jossa X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> ja R<sup>5</sup> ovat edellä määritellyt, sillä ehdolla, että  
 30 R<sup>5</sup> on erilainen kuin R<sup>4</sup>, ja R<sup>4</sup> on 2-O(C<sub>1-6</sub>-alkyyli), saatetaan reagoimaan dealkylointireagenssin kuten B(Br)<sub>3</sub>:n tai (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiI:n kanssa.

Näin saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan sitten, ha-  
 35 luttaessa, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

## Esimerkit

## Esimerkki 1

2-metyyli-7-(2-fenyylietyyli)-pyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

- 5 Liuosta, jossa oli 85 mg (0,64 mmol) 2-metyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 140 mg (0,76 mmol) (2-bromietyyli)bentseeniä 1 ml:ssa asetonitriiliä, refluksoitiin 40 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös käsiteltiin eetterillä. Muodostunut kiinteä aine eristettiin suodattamalla, jolloin saatiin 188 mg (62 %) 2-metyyli-7-(2-fenyylietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidia.

- (<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,78(s,3H), 3,44(t,2H), 5,40(t,2H), 6,44(s,1H), 6,97(dd,2H), 7,08(dd,1H), 7,18(m,3H), 7,31(d,1H), 8,17(d,1H).

## Esimerkki 2

3-kloori-2-metyyli-7-(2-fenyylietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidi

- 20 Liuosta, jossa oli 28,4 mg (0,17 mmol) 3-kloori-2-metyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 36 mg (0,2 mmol) (2-bromietyyli)bentseeniä 0,4 ml:ssa dimetyyliformamidia, kuumennettiin 80 °C:ssa 20 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin. Muodostunut kiinteä aine käsiteltiin etyyliasetaatilla ja eristettiin suodattamalla, jolloin saatiin 30 mg (50 %) 3-kloori-2-metyyli-7-(2-fenyylietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidia.

- (<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,77(s,3H), 3,45(t,2H), 5,40(t,2H), 6,95(dd,2H), 7,14(dd,1H), 7,2(m,3H), 7,28(d,1H), 8,24(d,1H).

## Esimerkki 3

3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-(2-fenyylietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini

- 35 Liuosta, jossa oli 130 mg (0,76 mmol) 3-syaanimetyyli-2-metyylipyrrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 150 mg (0,81 mmol) 2-bromietyylibentseeniä 2 ml:ssa asetonitriiliä, refluksoitiin 40

tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin ja raakatuote kromatografoitiin silikageelillä etyyliasetaatti:metanoli:vedellä 100:12:4. Uudelleenkiteytettiin pienestä määrästä eetteri:petrolieetteriä 1:1, jolloin saatiin 53 mg (25 %) 3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-(2-fenyylietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä.

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,59(s,3H), 3,34(t,2H), 3,83(s,2H), 4,84(t,2H), 6,66(dd,1H), 7,01(dd,2H), 7,07(d,1H), 7,23(m,3H), 7,94(d,1H).

#### Esimerkki 4

3-metyyli-7-(2-fenyylietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidi

Liuosta, jossa oli 0,3 g (2,3 mmol) 3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 0,5 g (2,7 mmol) (2-bromietyyli)bentseeniä 10 ml:ssa asetonitriiliä, refluksoitettiin 72 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, ja muodostunut kiinteä aine käsiteltiin eetterillä. Uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 0,2 g (27 %) otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,35(s,3H), 3,45(t,2H), 5,4(t,2H), 6,9-7,0(m,2H), 7,1(t,1H), 7,2-7,3(m,3H), 7,4(dd,1H), 7,55(s,1H), 8,25(dd,1H).

#### Esimerkki 5

2-hydroksimetyyli-3-metyyli-7-(2-fenyylietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidi

Liuosta, jossa oli 0,11 g (0,68 mmol) 2-hydroksimetyyli-3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 0,13 g (7 mmol) (2-bromietyyli)bentseeniä 5 ml:ssa asetonitriiliä, refluksoitettiin 24 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden metyleenikloridilla ja metanolilla (10:1), jolloin saatiin haluttu tuote. (0,03 g, 13 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 2,35(s,3H), 3,4(t,2H), 4,95(s,2H), 5,1(t,2H), 6,95-7,0(m,2H), 7,05(t,1H), 7,2-7,25(m,3H), 7,35(dd,1H), 8,15(dd,2H).

5 Esimerkki 6

2-kloori-3-metyyli-7-(2-fenylylietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini

Liuosta, jossa oli 0,1 g (0,6 mmol) 2-kloori-3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 0,14 g (0,78 mmol) (2-bromietyyli)-  
 10 bentseeniä 10 ml:ssa asetonitriiliä, refluksottiin 72 tuntia. Liuotin haihdutettiin. Muodostunut kiinteä aine käsiteltiin eetterillä ja etyyliasetaatilla ja eristettiin suodattamalla. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden metyleenikloridilla ja metanolilla (10:1), jolloin saatiin haluttu tuote. (0,03 g, 18 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,3(s,3H), 3,35(t,2H), 4,8(t,2H), 6,65(t,1H), 6,95-7,0(m,2H), 7,05(dd,1H), 7,2-7,25(m,3H), 7,8(dd,1H).

20

Esimerkki 7

6-amino-2,3-dimetyyli-7-(2-fenylylietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidi

Liuosta, jossa oli 6-amino-2,3-dimetyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (1,0 g, 6,2 mmol) ja fenetyylibromidia (1,7 g, 9,3 mmol) 30 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, refluksottiin 48 tunnin ajan. Seos sai jäähtyä ja sakka suodatettiin pois. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden metyleenikloridilla ja metanolilla (9:1), jolloin saatiin haluttu tuote (0,1 g, 6 %).

30

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) 2,10(s,3H), 2,25(s,3H), 3,20(t,2H), 4,70(t,2H), 6,60(d,1H), 7,10(dd,2H), 7,15-7,20(m,3H), 7,75(d,1H).

35 Esimerkki 8

2,3-dimetyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

2 Liuosta, jossa oli 2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä

(146 mg, 1 mmol) ja fenasyylidikloridia (170 mg, 1,1 mmol) 3 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, refluksottiin 4,5 tunnin ajan. Seos sai jäähtyä, ja saostunut tuote suodatettiin pois ja pestiin pienellä tilavuudella jääkylmää CCl<sub>4</sub>:ää, jolloin saatiin 207 mg (69 %) puhdasta otsikkoyhdistettä hydrokloridisuolana.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 2,29(s,3H), 2,42(s,3H), 6,66(s,2H), 7,65(m,3H), 7,80(t,1H), 8,11(d,2H), 8,47(d,1H), 8,62(d,1H), 13,5(b,1H).

10

## Esimerkki 9

3-kloori-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridi

Liuosta, jossa oli 200 mg (1,2 mmol) 3-kloori-2-metyylipyrrolo-[2,3-b]pyridiiniä ja 204 mg (1,3 mmol) 2-klooriasetofenonia 10 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, refluksottiin 48 tunnin ajan. Reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja sekoitettiin 1 tunti. Sakka suodatettiin pois, jolloin saatiin 260 mg (67 %) 3-kloori-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridia.

20

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,50(s,3H), 6,62(s,2H), 7,68(t,2H), 7,78(m,2H), 8,11(d,2H), 8,62(d,1H), 8,70(d,1H).

## 25 Esimerkki 10

2,3-dimetyyli-7-(p-bromifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidi

Tämä yhdiste valmistettiin saattamalla 2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin reagoimaan p-bromifenasyylibromidin kanssa esimerkin 8 menettelytavan mukaisesti. aanto: 92 %.

30

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,29 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,47 (s, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 12,8 (b, 1H)

35

## Esimerkki 11

2,3-dimetyyli-7-[2-fenyyli-2-hydroksietyyli]pyrrolo[2,3-b]pyridiini

Liuos, jossa oli 2,3-dimetyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3]pyridiiniä (120 mg, 0,4 mmol) 3 ml:ssa MeOH:ta, käsiteltiin kahdesti 20-mg NaBH<sub>4</sub>-erillä ja annettiin reagoida 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös jaettiin 50 ml:n CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta ja 25 ml:n 2,5-% NaOH:ta välillä. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin 10 ml:lla 2M HCl:ää, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 113 mg (94 %) otsikkoyhdistettä hydrokloridina.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 2,26(s,3H), 2,48(s,3H), 4,81(dd,1H), 4,97(dd,1H), 5,15(dd,1H), 5,91(dd,1H), 7,37(m,3H), 7,53(t,1H), 7,61(d,2H), 8,51(t,2H), 13,4(b,1H).

15

Esimerkki 12

3-kloori-2-metyyli-7-(2-fenyyli-2-hydroksietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini

Liuokseen, jossa oli 120 mg (0,37 mmol) 3-kloori-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridia 2 ml:ssa metanolia, lisättiin 30 mg (0,79 mmol) natriumborohydridiä. Seosta sekoitettiin 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös jaettiin 2 ml:n 0,2M suolahappoa ja 2 ml:n etyyliasetaattia välillä. Vesikerros säädettiin emäksiseen pH-arvoon lisäämällä 2M natriumhydroksidia, ja uutettiin kahdesti 2 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetty orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin. Jäännös käsiteltiin asetonitriilillä ja sakka suodatettiin pois, jolloin saatiin 20 mg (19 %) 3-kloori-2-metyyli-7-(2-fenyyli-2-hydroksietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä.

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,55(s,3H), 4,76(dd,1H), 4,91(dd,1H), 5,32(dd,1H), 6,73(dd,1H), 7,20(d,1H), 7,25(m,1H), 7,28(m,4H), 7,881(d,1H).

35

Esimerkki 13

2,3-dimetyyli-7-(2-(p-syaanifenyyli)-2-hydroksietyyli]pyrrolo[2,3-b]pyridiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 0,4-mmol mittakaavassa pääasiassa edellä olevan esimerkin 11 mukaan, jolloin saatiin  
 5 68 mg (61 %) puhdasta otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,27(s,3H), 2,51(s,3H),  
 4,73(dd,1H), 4,91(dd,1H), 5,36(dd,1H), 6,65(t,1H),  
 10 7,03(d,1H), 7,40(d,2H), 7,56(d,2H), 7,78(d,1H).

Esimerkki 14

2-metyyli-7-fenasyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridi  
 2-metyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,5 g, 3,78 mmol), fe-  
 15 nasyylikloridia (0,62 g, 4,0 mmol) ja asetonitriiliä (10 ml)  
 refluksoitiin 12 tunnin ajan. Kiinteä aine suodatettiin pois  
 ja pestiin kylmällä hiilitetrakloridilla (2 ml). Raakatuote  
 uudelleenkitetyttiin kloroformi/eetteristä, 1:1, jolloin  
 saatiin 0,95 g (88 %) otsikkoyhdistettä.

20

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); 1,25(s,3H), 6,65(s,2H),  
 6,70(s,1H), 7,65(m,3H), 7,80(t,1H), 8,10(d,2H), 8,50(d,1H),  
 8,65(d,1H).

25 Esimerkki 15

2,3-dimetyyli-7(2-trifluorimetyylifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidi

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 14 yleisen menetelmän  
 mukaan. 2,3-dimetyylipyrrulo[2,3-b]pyridiini (438 mg, 3  
 30 mmol), 2-trifluorimetyylifenasyylibromidi (798 mg, 3 mmol)  
 asetonitriilissä (5 ml). Saanto 0,44 g (36 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 2,45(s,3H), 2,50(s,3H),  
 6,55(s,2H), 7,65(t,1H), 7,95(t,1H), 8,05 (m,2H), 8,40(d,2H),  
 35 8,65(d,1H).

## Esimerkki 16

3-bromi-2-metyyli-7-fenasyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidi

Otsikkoyhdiste valmistettiin esimerkin 14 yleisen menetelmän  
5 mukaan. 3-bromi-2-metyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiini (250 mg, 1,19 mmol) fenasyylibromidi (200 mg, 1,3 mmol) asetonitriilissä (50 ml). Saanto 146 mg (37 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 2,5(s,3H), 6,7(s,2H),  
10 7,65(t,1H), 7,75(m,3H), 8,1(d,2H), 8,6(m,2H).

## Esimerkki 17

2-kloori-3-metyyli-7-fenasyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridi

15 Liuosta, jossa oli 1,2 g (7,2 mmol) 2-kloori-3-metyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 1,3 g (8,7 mmol) fenasyylikloridia 50 ml:ssa asetonitriiliä, refluksottiin 48 tunnin ajan. Liuotin sai jäähtyä, ja saostunut tuote suodatettiin pois ja kuivatettiin, jolloin saatiin 1,5 g (65 %) puhdasta otsikkoyhdistettä.  
20

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,35(s,3H), 7,0(s,2H), 7,4(dd,1H),  
7,55(t,2H), 7,65(t,1H), 7,8(d,1H), 8,2-8,3(m,3H).

## 25 Esimerkki 18

2-kloori-3-metyyli-7-(2-fenyli-2-hydroksietyyli) pyrrolo-  
[(2,3-b)]pyridiini

Liuos, jossa oli 0,8 g (2,5 mmol) 2-kloori-3-metyyli-7-fenasyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä 50 ml:ssa metanolia, jäähdytettiin 0 °C:seen. Sitten sitä käsiteltiin NaBH<sub>4</sub>-erillä kunnes kaikki lähtöaine oli reagoinut. (Reaktiota seurattiin TLC:llä). Liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin metyleenikloridin ja veden välillä. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivatettiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin. Jäännös käsiteltiin  
30 eetterillä ja eristettiin suodattamalla, jolloin saatiin 0,6 g (84 %) otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.  
35

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 2,3(s,3H), 4,5(dd,1H), 4,9(dd,1H), 5,25(dd,1H), 6,95(t,1H), 7,25-7,4(m,3H), 7,5(d,2H), 7,85(d,1H), 8,0 (d,1H).

## 5 Esimerkki 19

3-metoksi-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridi

Liuosta, jossa oli 0,75 g (4,6 mmol) 3-metoksi-2-metyyllipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 0,75 g (4,8 mmol) fenasyylikloridia  
10 50 ml:ssa asetonitriiliä, refluksottiin 14 tunnin ajan. Jatkokäsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 17, jolloin saatiin 0,5 g (34 %) haluttua tuotetta.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,55(s,3H), 3,95(s,3H), 7,0(s,2H),  
15 7,35(t,1H), 7,5(t,2H), 7,6(t,1H), 7,9(d,1H), 8,25(d,2H)  
8,35(d,1H).

## Esimerkki 20

20 2-metoksimetyyli-3-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridi

Liuosta, jossa oli 0,13 g (0,74 mmol) 2-metoksimetyyli-3-metyyllipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 0,16 g (1,1 mmol) fenasyylikloridia  
25 20 ml:ssa asetonitriiliä, refluksottiin 15 tunnin ajan. Jatkokäsiteltiin samalla tavalla kuin esimerkissä 17, jolloin saatiin 0,05 g (20 %) otsikkoyhdistettä.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 2,4(s,3H), 3,45(s,3H), 4,8(s,2H),  
7,05(s,2H), 7,4(dd,1H), 7,55(t,2H), 7,65(t,1H), 7,85(d,1H),  
8,25(d,2H), 8,35(d,1H).

30

## Esimerkki 21

2-kloori-3-metyyli-7-(p-fluorifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridi

Liuosta, jossa oli 1,2 g (7,2 mmol) 2-kloori-3-metyyllipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 1,5 g (8,7 mmol) p-fluorifenasyylikloridia  
35 50 ml:ssa asetonitriiliä, refluksottiin 48 tunnin ajan. Seos sai jäähtyä ja saostunut tuote suodatettiin pois.

Kiinteä aine käsiteltiin etyyliasetaatilla ja suodatettiin pois, jolloin saatiin jälleen 1,4 g (57 %) haluttua tuotetta.

5 (<sup>1</sup>H-MNR, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 2,4(s,3H), 6,45(s,2H), 7,4(dd,2H), 7,65(dd,1H), 8,25(dd,2H), 8,45(cl,1H), 8,7(d,1H).

Esimerkki 22

2-kloori-3-metyyli-7-(2-(p-fluorifenyyli)-2-hydroksietyyli)-  
10 pyrrolo[2,3-b]pyridiini

Liuosta, jossa oli 1,0 g (2,8 mmol) 2-kloori-3-metyyli-7-(p-fluorifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridia 50 ml:ssa metanolia, käsiteltiin NaBH<sub>4</sub>:llä samalla tavalla kuin esimerkissä 18, jolloin saatiin 0,85 g (99 %) otsikkoyhdistettä valkoisena kiinteänä aineena.  
15

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 2,3(s,3H), 4,5(dd,1H), 4,9(dd,1H), 5,3(dd,1H), 6,95 (t,1H), 7,1(t,2H), 7,45-7,55(m,2H), 7,8(d,1H), 8,0(d,1H).

20

Esimerkki 23

2-kloori-3-syaanimetyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

Liuosta, jossa oli 0,66 g (3,4 mmol) 2-kloori-3-syaanimetyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 0,65 g (3,8 mmol) fenasyylibromidia 40 ml:ssa asetonitriiliä, refluksoitettiin 20 tunnin ajan. Seos sai jäähtyä, ja saostunut tuote suodatettiin pois ja uudelleenkiteytettiin asetonitriilistä. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin haluttu tuote (0,094 g, 9 %).  
25

30

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,9(s,2H), 6,15(s,2H), 7,05(t,1H), 7,5-7,65(m,3H), 7,7(t,1H), 8,1(d,2H), 8,25(d,1H).

Esimerkki 24

2,3-dimetyyli-7-(o-metyylitiofenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidi  
35

Liuosta, jossa oli 0,2 g (1,4 mmol) 2,3-dimetyylipyrrolo-

[2,3-b]pyridiiniä ja 0,34 g (1,4 mmol) o-metyylitiofena-syylibromidia, sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tunnin ajan. Saostunut tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,11 g (20 %) otsikkoyhdistettä.

5

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,25(s,3H), 2,45(s,3H), 2,6(s,3H) 6,9(s,2H), 7,35-7,45(m,3H), 7,6(t,1H), 7,75(d,1H), 8,25(d,1H), 8,65(d,1H).

10 Esimerkki 25

3-hydroksi-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini  
Liuokseen, jossa oli 0,05 g (0,16 mmol) 3-metoksi-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 0,5 ml (0,2 mmol) booritribromidia metyleenikloridissa (1M) huoneenlämpötilassa. Reaktiota seurattiin TLC:llä. Seosta sekoitettiin 20 tuntia ja haihdutettiin.

15

Tuote liuotettiin 2 ml:aan metyleenikloridi/metanolia 10/1 ja pieneen vesimäärään ja tämä seos kromatografoitiin sili-kageelillä eluoiden metyleenikloridi/metanolilla 10/1, jolloin saatiin tuote öljynä. Öljy käsiteltiin eetterillä, jolloin saatiin otsikkoyhdiste keltaisena kiinteänä aineena.

20

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,35(s,3H), 6,45(s,2H), 7,55(bs,1H), 7,7(t,2H), 7,8(t,1H), 8,6(d,1H), 8,15(d,2H), 8,4(d,1H), 8,6(d,1H).

25

Esimerkki 26

2,3-dimetyyli-5-trifluorimetyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

30 Liuosta, jossa oli 0,1 g (0,47 mmol) 2,3-dimetyyli-5-trifluorimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 0,13 g (0,84 mmol) 2-klooriasetofenonia 5 ml:ssa asetronitriiliä, refluksoitettiin 48 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden metyleenikloridilla ja metanolilla (100:5), jolloin saatiin haluttu tuote. (0,023 g, 15 %).

35

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,3(s,3H), 2,45(s,3H), 6,15(s,2H),

7,55(t,2H), 7,65(t,1H), 7,75(s,1H), 7,95(s,1H), 8,05(d,2H).

Esimerkki 27

2,3-dimetyyli-7-(o-syaanifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 5 Liuosta, jossa oli 2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä  
 (146 mg, 1 mmol) ja p-syaanifenasyylibromidia (248 mg, 1,1  
 mmol) 3 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, refluksotiin 1,5 tunnin ajan. Seos  
 sai jäähtyä ja saostunut tuote suodatettiin pois ja pestiin  
 pienellä tilavuudella jääkylmää CCl<sub>4</sub>:ää, jolloin saatiin 313  
 10 mg (85 %) puhdasta otsikkoyhdistettä hydrobromidisuolana.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,30(s,3H), 2,50(s,3H), 7,10(s,2H),  
 7,40(dd,1H), 7,68 (d,2H), 8,00(d,1H), 8,29(d,1H),  
 8,39(d,2H), 13,6(b,1H).

15

Esimerkki 28

2,3-dimetyyli-7-(o-fluorifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 Otsikkoyhdiste valmistettiin 1-mmol mittakaavassa 2,3-dime-  
 tyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinistä ja p-fluorifenasyylibromi-  
 20 dista edellä olevan esimerkin 27 menettelytavalla, jolloin  
 saatiin 260 mg (64 %) puhdasta tuotetta hydrobromidina.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 2,28(s,3H), 2,56(s,3H),  
 6,99(s,2H), 7,18(m,2H), 7,38(dd,1H), 7,83(d,1H), 8,24(d,1H),  
 25 8,35(m,2H), 13,8(b,1H).

Esimerkki 29

2,3-dimetyyli-7-(<sup>p</sup>-metoksifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 Otsikkoyhdiste valmistettiin 2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]py-  
 30 ridiinistä (120 mg, 0,82 mmol) ja p-metoksifenasyylibromi-  
 dista (207 mg, 0,90 mmol) edellä olevan esimerkin 27 menet-  
 telytavalla, jolloin saatiin 223 mg (73 %) puhdasta hydro-  
 bromidia vaaleankeltaisena kiinteänä aineena.

35 (<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,27(s,3H), 2,58(s,3H), 3,88(s,3H),  
 6,91(s,2H), 7,00 (m,2H), 7,37(dd,1H), 7,81(d,1H),  
 8,22(d,1H), 8,28(m,2H).

## Esimerkki 30

2,3-dimetyyli-7-(m-metoksifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 Otsikkoyhdiste valmistettiin 0,9-mmol mittakaavassa 2,3-  
 dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinistä ja m-metoksifenasyyli-  
 5 bromidista samalla tavalla kuin esimerkissä 27 kuvattiin,  
 jolloin saatiin 228 mg (70 %) puhdasta tuotetta hydrobromi-  
 dina.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,27(s,3H), 2,57(s,3H), 3,91  
 10 (s,3H), 6,97(s,2H), 7,18(dd,1H), 7,37(dd,1H), 7,43(t,1H),  
 7,75(bt,1H), 7,79(d,1H), 7,89(d,1H), 8,22(d,1H).

## Esimerkki 31

2,3-dimetyyli-7-(o-metoksifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 15 Otsikkoyhdiste valmistettiin 1-mmol mittakaavassa 2,3-dime-  
 tyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinistä ja o-metoksifenasyylibromi-  
 dista samalla tavalla kuin kuvattiin esimerkissä 27, jolloin  
 saatiin 244 mg (71 %) puhdasta hydrobromidia vaaleankel-  
 taisena kiinteänä aineena.

20

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,26(s,3H), 2,60(s,3H), 4,20  
 (s,3H), 6,71(s,2H), 7,04(m,1H), 7,11(d,1H), 7,35(dd,1H),  
 7,59(m,1H), 7,69(d,1H), 7,95(dd,1H), 8,20(d,1H).

## 25 Esimerkki 32

2,3-dimetyyli-7-(2,4-difluorifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyri-  
 diini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 1-mmol mittakaavassa 2,3-dime-  
 tyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinistä ja o,p-difluorifenasyylibro-  
 30 midista esimerkissä 27 kuvatulla menettelytavalla, jolloin  
 saatiin 194 mg (56 %) puhtasta hydrokloridia keltaisena  
 kiinteänä aineena.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,27(s,3H), 2,53(s,3H), 6,76(d,2H),  
 35 6,96(m päällekkäiset signaalit, 2H), 7,34(dd,1H),  
 7,80(d,1H), 8,15(m,1H), 8,22 (d,1H), 14,9 (b,1H).

## Esimerkki 33

5-kloori-3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-fenasyyli-pyrrolo-  
[2,3-b]-pyridiini

Seosta, jossa oli 5-kloori-3-syaanimetyyli-2-metyyli-pyrro-  
5 lo[2,3-b]pyridiiniä (147 mg, 0,7 mmol) ja fenasylibromidia  
(142 g, 7 mmol) 12 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, refluksottiin 22 tunnin  
ajan. Reaktioseos jäädytettiin, ja saostunut otsikkoyhdiste  
kerättiin ja pestiin pienillä erillä jääkylmää dietyylieet-  
teriä. Suodos käsiteltiin dietylieetterillä, jolloin saa-  
10 tiin toinen ja kolmas erä puhdasta otsikkoyhdistettä. Koko-  
naissaanto 257 mg (91 %) hydrobromidina laskettuna.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 2,53(s,3H), 4,24(s,2H),  
6,50(s,2H), 7,70(t,2H), 7,83(t,1H), 8,10(d,2H), 8,90(d,1H),  
15 9,042(s,1H).

## Esimerkki 34

2,3-dimetyyli-7-(2-fenylyli-2-metoksietyyli)-pyrrolo[2,3-b]-  
pyridiini

20 Liuoksesta, jossa oli 2,3-dimetyyli-7-(2-fenylyli-2-hydrok-  
sietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (emäksenä) (266 mg, 1,0  
mmol) 25 ml:ssa kuivaa THF:ää, poistettiin ilma ja käsitel-  
tiin 55-% NaH:n öljydispersiolla (48 mg, 1,1 mmol) 30 min  
ajan. Lisättiin metyylijodidia (62 µl, 1,0 mmol) ja annet-  
25 tiin reagoida 50 min ajan. Liuotin haihdutettiin ja jäännös  
jaettiin 100 ml:n CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ää ja 20 ml:n 5-% NaOH:ta välillä.  
Orgaaninen kerros kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin.  
Jäännös kromatografoitiin (silikageeli, NH<sub>3</sub>:lla kyllästetty  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Puhtaat fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin,  
30 jolloin jäljelle jäi kumia, joka kiteytyi osittain. Tritu-  
roitiin dietylieetterillä, jolloin saatiin 207 mg (65 %)   
puhdasta otsikkoyhdistettä.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,29(s,3H), 2,54(s,3H),  
35 3,14(s,3H), 4,41(dd,1H), 4,86(dd,1H), 4,99(dd,1H),  
6,64(t,1H), 7,38 (päällekkäiset signaalit, 6H), 7,75(d,1H).

## Esimerkki 35

2,3-dimetyyli-7-(o-nitrofenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 Otsikkoyhdiste valmistettiin 5-mmol mittakaavassa 2,3-dime-  
 5 tyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiinistä ja o-nitrofenasyylibromidis-  
 ta samalla tavalla kuin kuvattiin esimerkissä 27, jolloin  
 saatiin 1,3 g (66 %) puhdasta hydrobromidia keltaisena kiin-  
 teänä aineena. Emälius käsiteltiin uudelleen, jolloin saa-  
 tiin lisää materiaalia.

10 (<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 2,30(s,3H), 2,47(s,3H),  
 6,38(s,2H), 7,68(dd,1H), 7,97(dt,1H), 8,08(t,1H),  
 8,21(dt,2H), 8,37(d,1H), 8,67(d,1H), 12,9(b,1H).

## Esimerkki 36

15 2,3-dimetyyli-7-(o-aminofenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 2,3-dimetyyli-7-(o-nitrofenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä  
 (1,02 g, 2,6 mmol) liuotettiin 39 ml:aan absoluuttista  
 EtOH:ta ja käsiteltiin SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O:lla (4,75 g, 21 mmol) ja  
 13 ml:lla konsentroitua HCl:ää 80 °C:ssa 3 tunnin ajan.  
 20 Reaktioseos sai jäähtyä, ja jaettiin sitten 500 ml:n 2M  
 HCl:ää ja 250 ml:n CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta välillä. Orgaaninen kerros uu-  
 tettiin vielä 150 + 50 ml:lla 2M HCl:ää. Vesikerrokset yh-  
 distettiin ja pestiin 400 ml:lla dietyylieetteriä. pH sää-  
 dettiin emäksiseen pH-arvoon 12, ja emäksiseen pH-arvoon  
 25 säädetty tuote uutettiin 800 + 400 + 200 ml:lla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta.  
 Viimeksi mainitut orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivat-  
 tiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 340 mg  
 (46 %) puhdasta amiinia voimakkaankeltaisena kiinteänä ai-  
 neena.

30

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,28(s,3H), 2,47(s,3H),  
 6,09(s,2H), 6,21(b,2H), 6,71(m,2H), 6,81(t,1H), 7,33(m,2H),  
 7,82(d,1H), 7,88(d,1H).

## 35 Esimerkki 37

2,3-dimetyyli-7-(p-metyylifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 Liuos, jossa oli 2,3-dimetyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,16

g, 1,1 mmol) ja p-metyylifenasylibromidia (0,26 g, 1,2 mmol) 4,5 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, lämmitettiin refluksoitumaan, mikä oli riittävästi käynnistämään tuotteen kiteytymisen vaaleankeltaisena kiinteänä aineena. Sakka eristettiin esimerkiksi 27 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 0,29 g (74 %) 5 puhdasta hydrobromidia.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,27(s,3H), 2,41(s,3H), 2,57(s,3H), 6,94(s,2H), 7,32(d,2H), 7,37(dd,1H), 7,80(d,1H), 10 8,17(d,2H), 8,23(d,1H), 13,8(b,1H).

Esimerkit 38 ja 39

(R- ja S)-2,3-dimetyyli-7-(2-fenyylim-2-hydroksietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridi

15 R(-)-2-metoksi-2-fenyylimietikkahappoa liuotettiin 3 ml:aan SOCl<sub>2</sub>:ta 0 °C:ssa ja annettiin reagoida 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Ylimääräinen SOCl<sub>2</sub> haihdutettiin pois, ja jäännös käsiteltiin liuoksella, jossa oli raseemista seosta 2,3-dimetyyli-7-(2-fenyylim-2-hydroksietyyli)pyrrolo[2,3-b]-  
20 pyridiinistä, joka valmistettiin esimerkin 11 mukaan (302 mg, 1,0 mmol) ja Et<sub>3</sub>N:ää (279 µl, 2,0 mmol) 20 ml:ssa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta. Kun seos oli reagoinut 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, se jaettiin 150 ml:n CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta ja 50 ml:n 2M HCl:ää välillä. Orgaaninen kerros kerättiin, pestiin 50  
25 ml:lla 5-% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin. Diastereomeerit 1 ja 2 erotettiin kromatografialla (silikageeli, NH<sub>3</sub>:lla kyllästetty CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/dietyylieetteri; 1/1). Diastereomeeriä 2 puhdistettiin edelleen kromatografialla (silikageeli, NH<sub>3</sub>:lla kyllästetty CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Saannot, 149 mg (36  
30 %) ja 90 mg (22 %) isomeerejä 1 ja 2, vastaavasti. Kumpaakin isomeeriä (149 mg, 0,36 mmol 1 ja 89 mg, 0,21 mmol 2) liuotettiin muutama ml:aan MeOH:ta, ja lisättiin LiOH:ta (5-kertainen ylimäärä) liuotettuna muutama ml:aan H<sub>2</sub>O:ta ja annettiin reagoida 1 tunti huoneenlämpötilassa. Liuotin  
35 haihdutettiin ja kumpikin jäännös jaettiin 100 ml:n CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta ja 50 ml:n 5-% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a välillä. Kumpikin orgaaninen kerros pestiin kerran 50 ml:lla 2M HCl:ää, kuivattiin

MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 100 mg (92 %) enantiomeeriä 1 ja 52 mg (82 %) enantiomeeriä 2.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). Katso esimerkkiä 11.

5

Esimerkki 40

2,3-dimetyyli-7-(o-hydroksifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 Liuos, jossa oli 2,3-dimetyyli-7-(o-metoksifenasyyli)pyrro-  
 lo[2,3-b]pyridiiniä (75 mg, 0,2 mmol) 20 ml:ssa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta,  
 10 jäädytettiin 0 °C:seen ja käsiteltiin 1M BBr<sub>3</sub>:lla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa  
 (200 µl, 0,2 mmol). Vielä yhden tunnin ajan reagoimisen  
 jälkeen reaktioseos kaadettiin sekoitettuun liuokseen, jossa  
 oli 5 % NaHCO<sub>3</sub>. Vesikerros uutettiin 50 + 10 ml:lla  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta, ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 50  
 15 ml:lla 2M HCl:ää (uudelleen uutto kolmesti 10 ml:lla  
 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin  
 MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin (sili-  
 kageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ; 9/1), jolloin saatiin 35 mg (62 %)
 puhdasta otsikkoyhdistettä.

20

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,27(s,2H), 2,50(s,3H), 6,40  
 (b,2H), 6,93(b,1H), 6,98(d,1H), 7,14(t,1H), 7,40(b,1H),  
 7,65(d,1H), 7,85(b,1H), 8,07(d,1H).

25 Esimerkki 41

2,3-dimetyyli-6-metyylitio-7-fenetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini  
 Refluksoituvaa liuosta, jossa oli 2,3-dimetyyli-6-metyyli-  
 tiopyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (100 mg, 0,5 mmol) 5 ml:ssa  
 30 CH<sub>3</sub>CN:ää, käsiteltiin viidellä erällä fenetyylibromidia (85  
 µl, 1,2 mmol), kerran joka 24. tunti. Liuotin haihdutettiin,  
 ja jäännös kromatografoitiin (silikageeli, NH<sub>3</sub>:lla kylläs-  
 tetty CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/dietyylieetteri/petrolieetteri; 5/2/3), jolloin  
 saatiin 20 mg (13 %) puhdasta otsikkoyhdistettä.

35

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,27(s,3H), 2,52(s,3H),  
 2,53(s,3H), 3,25(m,2H), 5,10(m,2H), 6,75(d,1H), 7,25(m,1H),

7,31 päällekkäiset signaalit, 4H), 7,68(d,1H).

Esimerkki 42

2,3-dimetyyli-7-fenetyyli-6-fenetyylitiopyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridi

5 Refluksoituvaa liuosta, jossa oli 2,3-dimetyyli-6-metyyli-  
tiopyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (391 mg, 2,0 mmol) 9 ml:ssa  
CH<sub>3</sub>CN:ää, käsiteltiin viidellä erällä fenetyylibromidia (553  
μl, 4,0 mmol), kerran joka 24. tunti. Liuotin haihdutettiin  
10 ja jäännös kromatografoitiin (silikageeli, NH<sub>3</sub>:lla kyllä-  
tetty CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/dietyylieetteri/petrolieetteri; 5/2/3). Puhtaat  
fraktiot yhdistettiin, laimennettiin kaksinkertaiseen tila-  
vuuteen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla ja pestiin 50 ml:lla 2M HCl:ää. Orgaani-  
nen kerros kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin  
15 jäljelle jäi 221 mg (26 %) puhdasta tuotetta.

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 2,29(s,3H), 2,55(s,3H),  
2,90(t,2H), 3,16(t,2H), 3,24(m,2H), 5,14(m,2H), 6,92(d,1H),  
7,13(d,2H), 7,23 (päällekkäiset signaalit, 4H), 7,29 (pääl-  
20 lekkäiset signaalit, 4H), 7,68(d,1H).

Esimerkki 43

2,3-dimetyyli-6-metyylitio-7-fenasyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiini

25 Seosta, jossa oli 2,3-dimetyyli-6-metyylitiopyrrolo[2,3-b]-  
pyridiiniä (100 mg, 0,5 mmol) ja fenasylikloridia (804 mg,  
5 mmol) 3 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, refluksoitettiin 72 tunnin ajan.  
Liuotin haihdutettiin, ja jäännös kromatografoitiin (silika-  
geeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 59/5). Puhtaat fraktiot yhdistettiin,  
30 haihdutettiin ja otettiin 100 ml:aan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta. Orgaaninen  
kerros pestiin 25 ml:lla 2M HCl:ää, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja  
haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 64 mg (35 %) puhdasta  
tuotetta hydrokloridina.

35 (<sup>1</sup>H-NMR vapaasta emäksestä, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,25(s,3H),  
2,45(s,3H), 2,53(s,3H), 6,62(b,2H), 7,05(d,1H), 7,55(m,2H),  
7,66(m,1H), 7,85(d,1H), 8,12(m,2H).

## Esimerkki 44

2,3-dimetyyli-5-metyyllitio-7-fenasyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 0,6-mmol mittakaavassa 2,3-dimetyyli-5-metyyllitio pyrrolo[2,3-b]pyridiinistä (valmistettu menettelytavalla, joka kuvattiin 2,3-dimetyyli-6-metyyllitio pyrrolo[2,3-b]pyridiinille) ja fenasyylikloridista esimerkissä 43 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 140 mg (63 %) puhdasta otsikkoyhdistettä hydrokloridina.

10

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,26(s,3H), 2,57(s,3H), 2,60(s,3H), 6,95(b,2H), 7,60(m,2H), 7,69(m,2H), 8,22(s,1H), 8,30(m,2H).

## 15 Esimerkki 45

2,3-dimetyyli-5-metyyllisulfinyyli-7-fenasyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiini

Liuos, jossa oli 2,3-dimetyyli-5-metyyllitio-7-fenasyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (35 mg, 0,1 mmol) 20 ml:ssa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta, jäädytettiin -20 °C:seen ja käsiteltiin 71-% m-CPBA:lla (27 mg, 0,1 mmol) 30 min ajan. Tilavuus säädettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla 50 ml:aan, ja orgaaninen kerros pestiin kahdesti 50 ml:lla 5-% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a ja kerran 2M HCl:llä (uutettiin uudelleen kolmesti 25 ml:lla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta). Orgaaninen kerros kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 15 mg (41 %) puhdasta otsikkoyhdistettä.

(<sup>1</sup>H-NMR hydrokloridista, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,31(s,3H), 2,59(s,3H), 2,95(s,3H), 7,05(s,2H), 7,54(t,2H), 7,66(t,1H), 8,16(s,1H), 8,25(d,2H), 8,36(s,1H).

## Esimerkki 46

2,3-dimetyyli-7-(o-karboksifenetyyli) pyrrolo[2,3-b]pyridiini

Liuosta, jossa oli 2,3-dimetyylli pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (554 mg, 3,8 mmol) ja o-bromifenetyyllibromidia (1000 mg, 3,8 mmol) 11 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, refluksoitettiin 16 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös kromatografoitiin (silika-

geeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 9/1), jolloin saatiin 546 mg rikastettua tuotetta. Puhdasta 2,3-dimetyyli-7-(o-bromifenetyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä saatiin toisella kromatografialla (silikageeli, NH<sub>3</sub>:lla kyllästetty CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/petrolieetteri; 7/3).

5

2,3-dimetyyli-7-(o-bromifenetyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinin (249 mg, 0,76 mmol) ilmanpoistokäsiteltyä liuosta 25 ml:ssa kuivaa THF:ää jäädytettiin -78 °C:seen ja käsiteltiin 1,6M n-BuLi:llä heksaanissa (576 µl, 0,91 mmol). 3 min kuluttua liuoksen läpi kuplitettiin kiivaasti CO<sub>2</sub>(g)-virta. Liuos sai lämmetä huoneenlämpötilaan, ja lisättiin 1,5 ml H<sub>2</sub>O:ta. Liuotin haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin (käänteisfaasisilikageeli, MeOH/H<sub>2</sub>O; 6/4), jolloin saatiin 51 mg (23 %) puhdasta aminohappoa.

15

(<sup>1</sup>H-NMR hydrokloridista, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,22(s,3H), 2,56(s,3H), 3,55(t,2H), 5,07(t,2H), 6,86(d,1H), 7,04(m,1H), 7,19(m,1H), 7,24(m,1H), 7,83(dd,1H), 7,91(d,1H), 8,09(d,1H).

20 Esimerkki 47

5-bromi-2,3-dimetyyli-7-fenasyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
Liuosta, jossa oli 5-bromi-2,3-dimetyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (valmistettu samalla tavalla kuin 6-bromi-2,3-dimetyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiini (200 mg, 0,9 mmol) ja fenasyylibromidia (200 mg, 1,3 mmol) 15 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, refluksoitettiin 16 tunnin ajan. Seos sai jäähtyä ja saostunut tuote suodatettiin pois ja pestiin pienellä tilavuudella dietyyli-eetteriä, jolloin saatiin 243 mg (72 %) puhdasta otsikkoyhdistettä hydrokloridina.

30

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 2,28(s,3H), 2,43(s,3H), 6,58(s,2H), 7,68(t,2H), 7,81(t,1H), 8,09(d,2H), 8,84(s,1H), 8,95(s,1H).

35 Esimerkki 48

5-syaani-2,3-dimetyyli-7-fenasyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiini  
Seosta, jossa oli 5-syaani-2,3-dimetyyli-pyrrolo[2,3-b]pyri-

diiniä (77 mg, 0,5 mmol) ja fenasyyli-7-phenylpyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (650 mg, 4,2 mmol) 12 ml:ssa CH<sub>3</sub>CN:ää, refluksottiin 62 tunnin ajan. Seos säädettiin emäksiseen pH-arvoon kylläisellä Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-liuoksella ja uutettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Orgaaninen kerros kuivattiin  
 5 MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin (silikaageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/dietyylieetteri; 7/3), jolloin saatiin 34 mg (26 %) puhdasta otsikkoyhdistettä.

(DI-MS, EI 70 eV:lla) m/z 289 (25), 260 (15), 171 (38), 170  
 10 (50). 146 (32), 105 (100).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,26(s,3H), 2,43(s,3H), 6,09(s,2H),  
 7,54(t,2H), 7,68(t,1H), 7,75(d,1H), 7,89(d,1H), 8,06 (pää-  
 lekkäiset signaalit, 2H).

15

## Esimerkki 49

3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridin valmistus

Liuosta, jossa oli 1,0 g (5,8 mmol) 3-syaanimetyyli-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 1,08 g (7,0 mmol) fenasyyli-  
 20 kloridia 50 ml:ssa asetonitriiliä, refluksottiin 14 tunnin ajan. Jatkokäsiteltiin samalla esimerkissä 17 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 0,5 g 58 % haluttua otsikkoyhdistettä.

25

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,50(s,3H), 4,25(s,2H),  
 6,62(s,2H), 7,6-7,83(m,4H), 8,10(d,2H), 8,56(d,1H),  
 8,79(d,1H).

## 30 Esimerkki 50

3-(1-pyratsolo)metyyli-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

Liuosta, jossa oli 30 mg (0,14 mmol) 3-(1-pyratsolo)metyyli-  
 2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 32 mg (0,21 mmol) fe-  
 35 nasyyli-7-phenylpyrrolo[2,3-b]pyridiiniä 1 ml:ssa asetonitriiliä, refluksottiin 10 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, ja raakatuote käsiteltiin asetonitriilillä ja tuote eristettiin suodattamalla.

Tuote jaettiin metyleenikloridin ja kulläisen natriumbikarbonaattiliuoksen välillä. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 18 mg (39 %) otsikkoyhdistettä.

5

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD), xHCl, 2,60(s,3H), 5,60(s,2H), 6,32(t,1H), 6,42(b,2H), 7,5-7,8(m,6H), 8,15(m,2H), 8,33(d,1H), 8,49(d,1H).

10 Esimerkki 51

3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-(4-fluorifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridin valmistus

Liuosta, jossa oli 75 mg (0,44 mmol) 3-syaanimetyyli-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 99 mg (0,57 mmol) 4-fluorifenasylikloridia 1 ml:ssa asetonitriiliä, refluksoitettiin 48 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin ja jäännös käsiteltiin 0,4 ml:lla asetonitriiliä. Suodatuksen jälkeen kiinteä aine käsiteltiin 0,3 ml:lla metanolia ja 0,4 ml:lla asetonitriiliä, jolloin saatiin 75 mg (55 %) otsikkoyhdistettä.

20

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 2,50(s,3H), 4,25(s,2H), 6,62(s,2H), 7,53(m,1H), 7,75(m,1H), 8,20(dd,2H), 8,55(d,1H), 8,80(d,1H).

25 Esimerkki 52

2,3-dimetyyli-7(2-(2-asetaminofenyli)etyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidin valmistus

Liuosta, jossa oli 73 mg (0,5 mmol) 2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 122 mg (0,5 mmol) (2-bromietyyli)asetanilidia 2 ml:ssa asetonitriiliä, refluksoitettiin 10 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, ja raakatuote käsiteltiin 5 ml:lla petrolieetteri:etteriä 1:1, ja liukenematon fraktio käsiteltiin etterillä. Etterikerros erotettiin öljymäisestä jäänteestä, joka kiteytyi asetonitriilistä, jolloin saatiin 15 mg (7,7 %) otsikkoyhdistettä.

35

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 2,20(s,3H), 2,38(s,3H), 2,42(s,3H), 3,38(t,2H), 5,08(t,2H), 6,48(m,1H), 6,73(m,1H), 7,08(m,1H), 7,23-7,35(m,2H), 8,09(d,1H), 8,55(m,1H), 10,1(s,1H).

5

## Esimerkki 53

2,3-dimetyyli-7(2,6-difluorifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidin valmistus

10 Liuosta, jossa oli 100 mg (0,68 mmol) 2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 193 mg (0,82 mmol) 2,6-difluorifenasyylibromidia 2 ml:ssa asetonitriiliä, refluksoitiin 3 tunnin ajan. Jatkokäsiteltiin samalla esimerkissä 17 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 145 mg (54 %) haluttua tuotetta.

15 (<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,28(s,3H), 2,62(s,3H), 6,72(s,2H), 7,07(m,2H), 7,38(m,1H), 7,58(m,1H), 7,73(d,1H), 8,24(d,1H).

## Esimerkki 54

20 3-tiosyaani-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridin valmistus

25 Liuosta, jossa oli 100 mg (0,53 mmol) 3-tiosyaani-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja 122 mg (0,79 mmol) fenasyylikloridia 3 ml:ssa asetonitriili:dimetyyliformamidia 2:1, lämmitettiin 36 tuntia 70 °C:ssa. Reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan, ja asetonitriili haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin 10 ml dietyylieetteriä. Saostunut tuote suodatettiin pois ja pestiin asetonitriilillä, jolloin saatiin 37 mg (23 %) otsikkoyhdistettä.

30

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 2,65 (s, 3H), 6,66 (s, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,79-7,9 (m, 2H), 8,11 (d, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,85 (d, 1H).

## 35 Esimerkki 55

2-(p-bromifenyli)-3-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 2-(p-bromifenyyli)-3-metyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiinistä ja fenasyylibromidista 1,7-mmol mittakaavassa esimerkissä 8 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 620 mg (74 %).

5

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,55 (s, 3H), 7,35 (s, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,60 (t, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,85 (m, 3H), 8,35 (d, 2H), 8,45 (d, 1H).

10 Esimerkki 56

Metyyli-p-[3-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]-pyridiini-2-yyli]bentsoaatti

Otsikkoyhdiste valmistettiin metyyli-[p-(-3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini)-2-yyli]bentsoaatista ja fenasyylibromidista 0,4-mmol mittakaavassa esimerkissä 8 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 70 mg (46 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,55 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,15 (s, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 8,0 (m, 5H), 8,15 (m, 2H).

20

Esimerkki 57

Isopropyyli[p-(3-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini)-2]-yylibentsoaatti

Otsikkoyhdiste valmistettiin isopropyyli-[p-(3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini)-2]-yylibentsoaatista ja fenasyylibromidista 0,2-mmol mittakaavassa esimerkissä 8 kuvatulla tavalla, jolloin saatiin 25 mg (30 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 1,35 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 5,25 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,65 (t, 1H), 8,05 (m, 5H), 8,15 (d, 2H).

30

Esimerkki 58

35 3-metyyli-2-fenyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 3-metyyli-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinistä ja fenasyylibromidista 4-mmol mittakaa-

vassa esimerkissä 8 kuvatulla menettelyllä, jolloin saatiin 1,58 g (97 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,24 (s, 3H), 7,39-7,56 (useita  
5 päällekkäisiä signaaleja, 8H), 7,65 (t, 1H), 7,87 (d, 1H),  
7,93 (päällekkäinen d, 2H), 8,33 (päällekkäinen d, 2H), 8,39  
(d, 1H), 13,6 (b, 1H).

#### Esimerkki 59

10 3-metyyli-2-(p-metyylifenyyli)-7-fenasyyli-pyrrolo[2,3-b]py-  
ridiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 3-metyyli-2-(p-metyylifenyyli)-  
pyrrolo[2,3-b]pyridiinistä ja fenasylibromidista 3-mmol  
mittakaavassa esimerkissä 8 kuvatulla tavalla, jolloin saa-  
15 tiin 1,21 g (96 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,37 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 7,29  
(d, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,63 (t,  
1H), 7,81 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,33 (päällekkäiset signaa-  
20 lit, 3H), 13,5 (b, 1H).

#### Esimerkki 60

2-(p-metoksifenyyli)-3-metyyli-7-fenasyyli-pyrrolo[2,3-b]py-  
ridiini

25 Otsikkoyhdiste valmistettiin 2-(p-metoksifenyyli)-3-metyyli-  
pyrrolo[2,3-b]pyridiinistä ja fenasylibromidista 10-mmol  
mittakaavassa esimerkissä 8 kuvatulla menettelyllä, jolloin  
saatiin 4,02 g (92 %).

30 (<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,50 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,00  
(d, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,63 (t,  
1H), 7,82 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,33 (päällekkäiset signaa-  
lit, 3H), 13,5 (b, 1H).

#### 35 Esimerkki 61

2,3-dimetyyli-7-(2-fenyyli-2-metoksi-iminoetyyli)pyrrolo-  
[2,3-b]pyridiini (E- ja Z-isomeerit)

Seos, jossa oli 2,3-dimetyyli-7-fenasyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridia (301 mg, 1 mmol) ja metoksyliamiinihydrokloridia (460 mg, 5 mmol) 3 ml:ssa MeOH:ta ja 4,5 ml pyridiiniä, sai reagoida 5 päivän ajan huoneenlämpötilassa. Metanoli haihdutettiin ja jäännös jaettiin 150 ml:n CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta ja 50 ml:n 2M HCl:ää välillä. Orgaaninen kerros kerättiin, 5 kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin. Kromatografoitiin (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 92,5/7,5), jolloin saatiin 179 mg ja 74 mg kumpaakin isomeeriä, vastaavasti.

10

Kumpikin isomeeri liuotettiin 100 ml:aan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta ja pestiin 20 ml:lla 2M HCl:ää, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 198 mg (60 %) isomeeriä 1 ja 70 mg (21 %) isomeeriä 2. Tässä vaiheessa ei yritetty stereoke-  
15 mian määrittämistä.

(<sup>1</sup>H-NMR isomeeristä 1, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,27 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 6,02 (s, 2H), 6,71 (t, 1H), 7,27 (signaalit päällekkäin jäännös-CHCl<sub>3</sub>:n kanssa, 3H), 7,38 (d, 20 1H), 7,70 (m, 2H), 7,74 (d, 1H).

(<sup>1</sup>H-NMR isomeeristä 2, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,22 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,19 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,31 (m, signaalit päällekkäin jäännös-CHCl<sub>3</sub>:n kanssa, 3H), 7,77 (m, 25 2H), 7,85 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

#### Esimerkki 62

2-kloori-3-syaanimetyyli-7-(2-fenyli-2-hydroksietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini

30 Liuosta, jossa oli 2-kloori-3-syaanimetyyli-7-fenasyyli-pyrrolo(2,3-b)pyridiiniä (15 mg 0,05 mmol) 3 ml:ssa MeOH:ta, käsiteltiin 10 mg:lla NaBH<sub>4</sub>:ää ja annettiin reagoida 30 min ajan huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin ja jäännös jaettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n ja veden välillä. Orgaaninen kerros erotettiin, 35 kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden eetterillä, jolloin saatiin haluttu tuote (7 mg 46 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 4,0 (s, 2H), 4,55 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 5,3 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,25-7,4 (m, 3H), 7,5 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,2 (d, 1H)

5 Esimerkki 63

3-(syaanimetyyli)-5-fluori-2-metyyli-7-fenasyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidin valmistus

Seosta, jossa oli 3-(syaanimetyyli)-5-fluori-2-metyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,28 g, 1,5 mmol) ja fenasylibromidia  
 10 0,32 g, 1,6 mmol) asetonitriilissä (5 ml), refluksoitiin argonin alla 3 tunnin ajan, minkä aikana alkuperäinen liuos muuttui suspensioksi. Sitten suspensio jäähdytettiin jäähauteessa, suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä (2 x 2 ml). Kiteinen tuote puhdistettiin uudelleenkiteyttämällä  
 15 kuumasta asetonitriilistä, jolloin saatiin 0,52 g (90 %) otsikkoyhdistettä.

MS m/z (suhteellinen intensiteetti) 307 (14, M+), 306(8), 279(10), 278(20), 105(100), 91(41), 77(97).

20

Esimerkki 64

5-bromi-3-metyyli-7-fenasyyli-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

5-bromi-3-metyyli-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,34 g,  
 25 1,2 mmol) ja fenasylibromidia (0,49 g, 2,4 mmol) asetonitriilissä (20 ml) refluksoitiin yön yli, jolloin saatiin kirkas liuos. Jäähdytetty liuos säädettiin natriumkarbonaattiliuoksella (10 %) emäksiseen pH-arvoon ja uutettiin metyleenikloridilla. Kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä, suodatettiin ja haihdu-  
 30 tettiin liuottimet, jolloin saatiin jäännös, joka liuotettiin minimaaliseen määrään etanolia. Kiteytyminen ajettiin täydelliseksi pitämällä kiteitä ja emäliuosta muutaman päivän jääkaapissa. Uudelleenkiteytettiin liuottamalla kuumaan etanoliin ja jäähdytettiin yön yli jääkaapissa, jolloin  
 35 saatiin 0,35 g (73 %) keltaisia kiteitä.

(vapaa emäs, <sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,50 (s, 3H), 6,12 (s,

2H), 7,29 (dt, 1H,  $J_1$  7,5 Hz,  $J_2$  1Hz), 7,40 (t, 2H,  $J$  7 Hz), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,65-7,70 (m, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,01 (d, 1H,  $J$  2 Hz), 8,12 (d, 2H,  $J$  7 Hz).

5 Esimerkki 65

3-(syaanimetyyli)-7-fenasyyli-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

3-(syaanimetyyli)-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,35 g, 1,5 mmol) ja fenasylibromidia (0,36 g) asetonitriilissä (5 ml) refluksoitiin 18 tunnin ajan. Tulokseksi saatu kiinteä tuote eristettiin suodattamalla ja pestiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin puhdasta 3-(syaanimetyyli)-7-fenasyyli-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidia (0,46 g, 70 %).

15

( $^1\text{H-NMR}$ , 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ). 4,40 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 7,56-7,74 (m, 8H), 7,78-7,91 (m, 2H), 8,12 (d, 2H,  $J$  7 Hz), 8,74 (d, 1H,  $J$  6 Hz), 9,04 (d, 1H,  $J$  8 Hz).

20 Esimerkki 66

3-(karbamoyylimetyyli)-7-fenasyyli-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidin valmistus

3-(karbamoyylimetyyli)-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,35 g, 1,4 mmol) ja fenasylibromidia (0,33 g) asetonitriilissä (5 ml) refluksoitiin argonin alla 3 tuntia. Tulokseksi saatu keltainen suspensio eristettiin suodattamalla (0,4 g). Niukkaliukoinen raakatuote liuotettiin metanolin (20 ml) ja metyleenikloridin (480 ml) seokseen, lisättiin flash-kromatografiakoloniin ( $\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  96:4), ja elu-  
oitiin a) 1 000 ml:lla  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta 2,5:97,5; b) 1 000 ml:lla  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta 5:95; c) 1 000 ml:lla  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta 1:9, jolloin saatiin puhdasta 3-(karbamoyylimetyyli)-7-fenasyyli-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä, joka eristettiin hydrobromidinaan (0,14 g, 22 %).

35

(vapaa emäs,  $^1\text{H-NMR}$ , 500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 3,70 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,68-7,71 (t, 2H,  $J$  7 Hz), 7,27 (t, 1H,  $J$  7,5 Hz),

7,37 (t, 2H, J 7,5 Hz), 7,44 (br s, katoaa D<sub>2</sub>O:ta lisättäessä), 7,64 (t, 2H, J 8 Hz), 7,77 (t, 1H, J 7 Hz), 7,89 (d, 2H, J 8 Hz), 8,01 (d, 1H, J 6 Hz), 8,17 (D, 2H, J 7,5 Hz), 8,23 (d, 1H, J 7,5 Hz).

5

## Esimerkki 67

5-kloori-3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-(2-fenyyli-2-hydroksietyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini

10 Otsikkoyhdiste valmistettiin 5-kloori-3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-fenasyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinistä (esimerkki 33) ja NaBH<sub>4</sub>:tä 0,33-mmol mittakaavassa esimerkissä 11 kuvatulla tavalla. Raakatuote kromatografoitiin (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; 96/4), jolloin saatiin 45 mg (42 %) puhdasta tuotetta.

15 (<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,54 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 4,67-4,90 (m, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,32 (yhteensattuvia signaaleja, 6H), 7,95 (d, 1H).

## Esimerkki 68

20 3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-(2,4-difluorifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

Otsikkoyhdiste valmistettiin III:sta ja 2-kloori-2',4'-difluoriasetofenonista 2,3-mmol mittakaavassa esimerkissä 8 kuvatulla menettelytavalla, jolloin saatiin 570 mg (68 %).

25

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 2,50 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,45 (m, 2H), 7,40 (dt, 1H), 7,65 (dt, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,80 (d, 1H).

30 Esimerkki 69

3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-(2-metoksifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

35 Otsikkoyhdiste valmistettiin III:sta ja w-bromi-2-metoksiasetofenonista 4,2-mmol mittakaavassa esimerkissä 8 kuvatulla menettelytavalla, jolloin saatiin 0,9 g (54 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 2,50 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,80 (d, 1H).

## 5 Esimerkki 70

3-syaanimetyyli-2-metyyli-7-(2-hydroksifenasyyli)pyrrolo-[2,3-b]pyridiinin valmistus

Ilmanpoistokäsiteltyyn liuokseen, jossa oli esimerkin 69 mukaista yhdistettä (3,6 g, 8,9 mmol) 60 ml:ssa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta, 10 lisättiin tipoitain 10,6 ml 1M BBr<sub>3</sub>:a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ssa (10,6 mmol). Liuosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa ja kaadettiin sitten 50 ml:aan 1 m NaHCO<sub>3</sub>:a. Vesikerros uutettiin kolmesti 100 ml:lla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta, ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kerran 100 ml:lla 2 m HCl:ää. Orgaaninen 15 kerros kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin CH<sub>3</sub>CN:stä, jolloin saatiin 2,2 g (73 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 2,50 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 6,35 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,70 (t, 20 1H), 7,85 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

## Esimerkki 71

3-syaanimetyyli-5-fluori-2-metyyli-7-(4-fluorifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridin valmistus

25 Seosta, jossa oli 3-(syaanimetyyli)-5-fluori-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (10 mg, 0,053 mmol) ja 4-fluorifenasyylidikloridia (19 mg, 0,11 mmol) asetonitriilissä (0,2 ml), refluksoitiin argonin alla 26 tunnin ajan, minkä aikana alun liuos muuttui suspensioksi. Sitten suspensio sai jäähtyä 30 huoneenlämpötilaan, laimennettiin dietyylieetterillä (2 ml) ja suodatettiin. Kiteinen tuote pestiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 8 mg (42 %) otsikkoyhdistettä.

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,77 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 8 Hz, J<sub>2</sub> 2 Hz), 35 8,66 (m, 1H), 8,23 (m, 2H), 7,39 (t, 1H, J 8,5 Hz), 6,47 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

## Esimerkki 72

3-syaanimetyyli-5-fluori-2-metyyli-7-((2,4-difluorifenasyyli)fenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrokloridin valmistus  
 Otsikkoyhdiste valmistettiin 3-(syaanimetyyli)-5-fluori-2-  
 5 metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinistä (10 mg, 0,053 mmol) ja  
 2,4-difluorifenasyylihydrokloridista (128 mg, 0,67 mmol) asetonitriilissä (0,2 ml) samalla tavalla kuin kuvattiin esimerkissä 71; saanto 16 mg (80 %).

10 (<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,77 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 7,5 Hz, J<sub>2</sub> 1,5Hz),  
 8,65 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23  
 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

## Esimerkki 73

15 3-syaanimetyyli-5-fluori-2-metyyli-7-(2-metoksifenasyyli)-  
 pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidin valmistus  
 Seosta, jossa oli 3-(syaanimetyyli)-5-fluori-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (20 mg, 0,11 mmol) ja 2-metoksifenasylibromidia (30 mg, 0,13 mmol) asetonitriilissä (0,2 ml),  
 20 refluksoitettiin argonin alla 6 tunnin ajan, minkä aikana aluoliuos muuttui suspensioksi. Sitten suspensio sai lämmitä huoneenlämpötilaan, laimennettiin dietyylieetterillä (2 ml), suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä, jolloin saatiin 36 mg (81 %) otsikkoyhdistettä.

25

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 8,74 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 8 Hz, J<sub>2</sub> 2 Hz),  
 8,68 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 8 Hz J<sub>2</sub> 2 Hz), 7,73 (m, 1H),  
 7,34 (d, 1H, J 8 Hz), 7,12 (t, 1H, J 7,5 Hz), 6,29 (s, 2H),  
 4,15 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

30

## Esimerkki 74

3-syaanimetyyli-5-fluori-2-metyyli-7-(2-hydroksifenasyyli)-  
 pyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus  
 Seosta, jossa oli 3-syaanimetyyli-5-fluori-2-metyyli-7-(2-  
 35 metoksifenasyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiinihydrobromidia (25 mg, 0,06 mmol), metyleenikloridia (2 ml) ja BBr<sub>3</sub>:a metyleenikloridissa (1 M; 0,4 ml) argonin alla, refluksoitettiin 8

tunnin ajan. Punainen kumi sulatettiin metyleenikloridi/natriumbikarbonaatin vesiliuos-seokseen. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömällä  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltaista kiteistä tuotetta. Saanto 19  
5 mg (98 %).

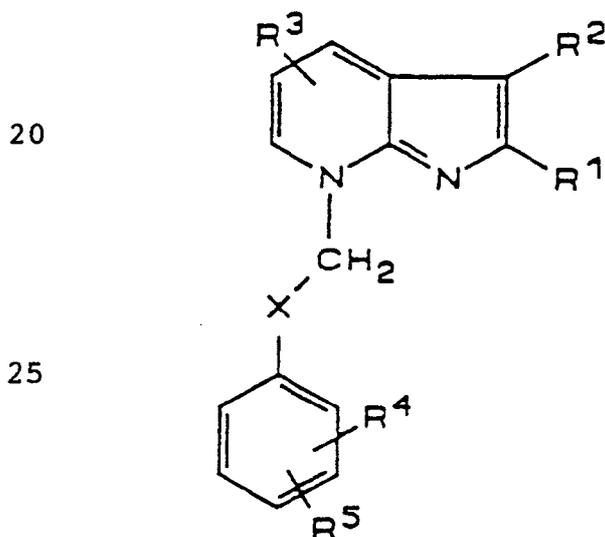
( $^1\text{H-NMR}$ , 500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,17 (dd, 1H,  $J_1$  8,5 Hz,  $J_2$  2 Hz),  
8,09 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H,  $J_1$  8 Hz,  $J_2$  1,5 Hz), 7,57 (m,  
1H), 7,02 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

10

Seuraavassa taulukossa 1 esitetään kuvaavia esimerkkejä keksinnön mukaisista yhdisteistä.

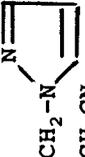
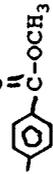
## Taulukko 1

15 Kuvaavia keksinnön mukaisia yhdisteitä



Esimerkki no.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Saanto %
1	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	62
2	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	50
3	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	H	H	H	25
4	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	27
5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	H	H	H	13
6	CH <sub>2</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	H	18
7	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	6
8	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-NH <sub>2</sub>	H	H	69
9	C=O	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	67
10	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4'-Br	H	92
11	CHOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	94
12	CHOH	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H	19
13	CHOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4'-CN	H	61
14	C=O	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	88
15	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-CF <sub>3</sub>	H	36
16	C=O	CH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	37
17	C=O	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	H	65
18	CHOH	Cl	CH <sub>3</sub>	H	H	H	84
18	C=O	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	34
20	C=O	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	20
21	C=O	Cl	CH <sub>3</sub>	H	4'-F	H	57
22	CHOH	Cl	CH <sub>3</sub>	H	4'-F	H	99
23	C=O	Cl	CH <sub>2</sub> CN	H	H	H	9
24	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-SCH <sub>3</sub>	H	20

Esimerkki no.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Saanto §
25	C=O	CH <sub>3</sub>	HO	H	H	H	23
26	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	H	H	15
27	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4'-CN	H	85
28	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4'-F	H	64
29	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4'-OCH <sub>3</sub>	H	73
30	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	3'-OCH <sub>3</sub>	H	70
31	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-OCH <sub>3</sub>	H	71
32	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-F	4'-F	56
33	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-Cl	H	H	91
34	CHOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	65
35	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-NO <sub>2</sub>	H	66
36	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-NH <sub>2</sub>	H	46
37	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4'-CH <sub>3</sub>	H	74
38	CHOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	92
39	CHOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	82
40	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-OH	H	62
41	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-SCH <sub>3</sub>	H	H	13
42	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-SCH <sub>2</sub>	H	H	26
43	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	35
44	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-SCH <sub>3</sub>	H	H	63
45	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-SCH <sub>3</sub>	H	H	41
46	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-SOCH <sub>3</sub>	H	H	23
47	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-COOH	H	72
		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-Br	H	H	

Esimerkki no.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Saanto %
48	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-CN	H	H	26
49	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	H	H	H	58
50	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N 	H	H	H	39
51	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	H	4'-F	H	55
52	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-NHCOCH <sub>3</sub>	H	8
53	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	2'-F	6'-F	54
54	C=O	CH <sub>3</sub>	SCN	H	H	H	23
55	C=O		CH <sub>3</sub>	H	H	H	74
56	C=O		CH <sub>3</sub>	H	H	H	46
57	C=O		CH <sub>3</sub>	H	H	H	30
58	C=O		CH <sub>3</sub>	H	H	H	97
59	C=O		CH <sub>3</sub>	H	H	H	96
60	C=O	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	92
61	C=NOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	60
ISOM1		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	21
ISOM2		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	46
62	CHOH	Cl	CH <sub>2</sub> CN	H	H	H	46
63	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	H	H	90
64	C=O		CH <sub>3</sub>	5-Br	H	H	73
65	C=O		CH <sub>2</sub> CN	H	H	H	70
66	C=O		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	H	H	22
67	CHOH		CH <sub>2</sub> CN	5-Cl	H	H	42

Esimerkki no.	X	R1	R2	R3	R4	R5	Saanto §
68	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	H	2'-F	4'-F	68
69	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	H	2'-OCH <sub>3</sub>	H	54
70	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	H	2'-OH	H	73
71	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	4'-F	H	42
72	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-F	4'-F	80
73	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'OCH <sub>3</sub>	H	81
74	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-OH	H	98
75	CHOH	Cl	CH <sub>2</sub> CN	5-OH	H	H	
76	C=O	Cl	CH <sub>3</sub>	5-F	H	H	
77	C=O	Cl	CH <sub>3</sub>	5-F	2'-F	4'-F	
78	C=O	Cl	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	
79	CHOH	Cl	CH <sub>3</sub>	5-OH	2'-F	4'-F	
80	C=O	Cl	CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	H	
81	CHOH	Cl	CH <sub>3</sub>	6-NH <sub>2</sub>	H	H	
82	C=O	Cl	CH <sub>3</sub>	6-NHCOCH <sub>3</sub>	H	H	
83	C=O	Cl	CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	
84	C=O	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	
85	CHOH	Cl	CH <sub>2</sub> C CH	H	H	H	
86	C=O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	
87	C=O	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	5-F	H	H	
88	CHOH	Cl	CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	H	H	
89	CHOH	Cl	CH <sub>3</sub>	5-F	H	H	
90	CHOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	H	H	
91	CHOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	4'-F	H	

Esimerkki no.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Saanto §
92	CHOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-OCH <sub>3</sub>	H	
93	CHOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-OH	H	
94	CHOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-F	4'-F	
95	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-OCH <sub>3</sub>	H	
96	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-OH	H	
97	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-F	4'-F	
98	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	4'-F	H	
99	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	H	H	
100	CHOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	H	H	
101	CHOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-F	4'-F	
102	CHOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	4'-F	H	
103	CHOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-OCH <sub>3</sub>	H	
104	CHOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CN	5-F	2'-OH	H	

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan välituotteita, jotka ovat käyttökelpoisia esimerkeissä esimerkkeinä annettujen yhdisteiden valmistuksessa

5 Esimerkki I

3-[(dimetyyliamino)metyyli]-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

Liuosta, jossa oli 200 mg (1,5 mmol) 2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä, 200 mg (2,5 mmol) dimetyyliamiinihydrokloridia ja 73 mg (2,5 mmol) paraformaldehydiä 2,5 ml:ssa metanolia, refluksoitettiin 4 päivän ajan. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja liuotin haihdutettiin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin 2 ml vettä ja 2 ml metyleenikloridia, ja pH säädettiin 2M natriumhydroksidilla emäksiseen pH-arvoon 11. Orgaaninen kerros pestiin kerran vedellä, kuivattiin natriumsulfaatilla, ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 0,17 g (60 %) otsikkoyhdistettä.

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,25(s,6H), 2,50(s,3H), 3,55(s,2H), 7,03(dd,1H), 7,92(d,1H), 8,01/dd,1H).

Esimerkki II

3-[(trimetyyliamino)metyyli]pyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

Liuosta, jossa oli 163 mg (0,86 mmol) esimerkkiä I ja 135 mg (0,95 mmol) metyylijodidia 1 ml:ssa etanolia, sekoitettiin 48 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin, ja raakatuotetta, 270 mg (95 %) käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

30

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 3,10(s,9H), 3,30(s,3H), 4,62(s,2H), 7,12(dd,1H), 8,08(d,1H), 8,19(d,1H).

Esimerkki III

35 3-syaanimetyyli-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

Liuokseen, jossa oli 270 mg (0,82 mmol) esimerkkiä II 2,5 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin 44 mg (0,90) mmol

natriumsyanidia ja kuumennettiin 100 °C:ssa 1,5 tunnin ajan sekoittaen reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja jaettiin veden ja metyleenikloridin välillä. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 130 mg (98 %) otsikkoyhdistettä.

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,53(s,3H), 3,77(s,2H), 7,12(dd,1H), 7,92(dd,1H), 8,27(dd,1H).

10 Esimerkki IV

3-kloori-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

Liuokseen, jossa oli 0,7 g (5,3 mmol) 2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä 2,5 ml:ssa jäätikkää, lisättiin huoneenlämpötilassa ja sekoittaen tipoittain 0,8 g (5,9 mmol) sul-  
15 furyylikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös jaettiin metyleenikloridin ja kyl-  
läisen natriumbikarbonaattiliuoksen välillä. Orgaaninen ker-  
ros kuivattiin natriumsulfaatilla, ja liuotin haihdutettiin. Jäännös kiteytettiin eetteri:etyyliasetaatista, 5:1, jolloin  
20 saatiin 0,45 g (51 %) otsikkoyhdistettä.

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,50(s,3H), 7,12(dd,1H), 7,84(dd,1H), 8,25(dd,1H).

25 Esimerkki V

2-hydroksimetyyli-3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmis-  
tus

2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,2 g, 0,0014 mol) käsiteltiin 3 ml:ssa etikkahappoa ekvimolekyläärillä mää-  
30 rällä bromia, ja 5 min kuluttua muodostui keltainen sakka. Kiinteä aine suodatettiin pois ja käsiteltiin 3 ml:lla vettä 60 min ajan. Seos säädettiin bikarbonaattilla alhalaiseen pH-arvoon ja uutettiin metyleenikloridilla. Kun orgaaninen kerros oli kuivattu ja haihdutettu, tuote eristettiin kel-  
35 taisena öljynä. (0,12 g, 53 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,2(s,3H), 4,7(s,2H), 7,0(dd,1H), 7,8(dd,1H), 8,25(dd,1H).

#### Esimerkki VI

5 2-kloori-3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus  
3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,5 g 0,0038 mol) käsi-  
teltiin 2 ml:ssa etikkahappoa 0 °C:ssa 5 min ajan ekvimole-  
kyläarisellä määrällä sulfuryylikloridia. Seos sai lämmetä  
huoneenlämpötilaan, ja sitä sekoitettiin 5 min ajan. Haih-  
duttamisen jälkeen jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja  
10 käsiteltiin bikarbonaatilla. Orgaaninen kerros erotettiin,  
kuivattiin ja poistettiin alennetussa paineessa. Kromatogra-  
foitiin silikageelillä eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin  
saatiin haluttu tuote. (0,18 g, 29 %).

15

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,25(s,3H), 7,05(dd,1H),  
7,75(dd,1H), 8,25(dd,1H).

#### Esimerkki VII

20 2,3-dimetyyli-5-trifluorimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin  
valmistus  
Seosta, jossa oli 2-kloori-5-trifluorimetyylipyridiiniä (10  
g 0,055 mol) ja hydratsiinimonohydraattia (2,7 g, 0,055 mol)  
35 ml:ssa n-propanolia, refluksoitiiin 2 tunnin ajan ja se-  
koitettiin sitten 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuokseen  
25 lisättiin 4,35 g (0,06 mol) metyylietyyliketonia, ja seosta  
refluksoitiiin 30 min ajan. Kun liuotin oli poistettu alenne-  
tussa paineessa, jäännös jaettiin metyleenikloridin ja bi-  
karbonaattiliuoksen välillä. Orgaaninen kerros kuivattiin  
30 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:lla ja haihdutettiin. Jäännös liuotettiin 80 ml:aan  
dietyleeniglykolia ja refluksoitiiin 5 tunnin ajan. Reak-  
tioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin metyleenikloridil-  
la. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja  
haihdutettiin. Jäännös käsiteltiin lämpimällä petrolieette-  
35 rillä (60-80), joka dekantoitiin ja haihdutettiin kromato-  
grafoitiin kahdesti silikageelillä 1 metyleenikloridi/me-  
tanolilla 2 etyyliasetaatilla, jolloin saatiin haluttu tuo-

te. (0,2 g 1,7 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,3(s,3H), 2,45(s,3H), 8,0(s,1H), 8,5(s,1H).

5

#### Esimerkki VIII

3-metoksi-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

Liuosta, jossa oli 7,4 g (68 mmol) 2-hydratsinopyridiiniä ja 6,0 g (68 mmol) metoksiasetonia 50 ml:ssa etanolia, refluksoitiin 1 tunnin ajan. Liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Tulokseksi saatu öljy liuotettiin dietyleeniglykoliin ja refluksoitiin 1,5 tunnin ajan. Seos sai jäähtyä ja kaadettiin jääveteen. Uutettiin metyleenikloridilla, jolloin saatiin mustaa öljymäistä jäännöstä, joka käsiteltiin kiehuvalle petrolieetterillä (60-80). Dekantoinnin jälkeen liuotin sai jäähtyä, ja saostunut tuote suodatettiin pois, jolloin saatiin 4,5 g (41 %) puhdasta otsikkoyhdistettä keltaisena kiinteänä aineena.

20 (<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,45(s,3H), 3,9(s,3H), 7,0(t,1H), 7,85(d,1H), 8,15(d,1H).

#### Esimerkki IX

2-kloori-3-syaanimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

25 3-syaanimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (1,55 g, 0,098 mol) käsiteltiin 5 ml:ssa etikkahappoa 0 °C:ssa 5 min ajan ekvimoylekyläärillä määrällä sulfuryylikloridia. Seos sai lämmentä huoneenlämpötilaan, ja sekoitettiin 5 min ajan. Haihduttamisen jälkeen jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja 30 käsiteltiin bikarbonaatilla. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä, ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Kromatografoitiin silikageelillä eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin haluttu tuote. (0,4 g, 21 %).

35 (<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 3,85(s,2H), 7,2(t,1H), 8,05(d,1H), 8,4(d,1H).

## Esimerkki X

2-metoksimetyyli-3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä 0,5 g (0,0034 mol)

käsiteltiin 7 ml:ssa etikkahappoa ekvimolekulaarisella määrällä bromia, ja 5 min kuluttua muodostui sakka. Kiinteä aine suodatettiin pois ja käsiteltiin 20 ml:lla metanolia. Seosta refluksoitiin 30 min ajan ja haihdutettiin sitten. Jäännös jaettiin metyleenikloridin ja bikarbonaattiliuoksen välillä. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :lla ja haihdutettiin. Jäännös käsiteltiin kiehuvalle petrolieetterillä (60-80), joka dekantoitiin, ja annettiin jäähtyä. Saostunut tuote suodatettiin pois, jolloin saatiin 0,13 g (22 %) valkoisena kiinteänä aineena.

( $^1\text{H-NMR}$ , 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). 2,3(s,3H), 3,4(s,3H), 4,65(s,2H), 7,05(dd,1H), 7,85(d,1H), 8,3(d,1H).

## Esimerkki XI

6-bromi-2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

Seosta, jossa oli 2,6-dibromipyridiiniä (47,4 g, 0,3 mol) ja hydratsiinimonohydraattia (97,2 ml, 2,0 mol) 400 ml:ssa propanolia, refluksoitiin 19 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös otettiin 1000 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta. Orgaaninen kerros pestiin 500 ml:lla 5-%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ :a (uutettiin uudelleen 500 + 250 + 250 ml:lla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta), kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja haihdutettiin. Jäännös uudelleenkiteytettiin 100 ml:sta absoluuttista EtOH:ta, jolloin jäljelle jäi 30,0 g 2-bromi-6-hydratsinopyridiiniä. Emäliuos käsiteltiin uudelleen, jolloin saatiin vielä 2,5 g. Saanto 32,5 g (87 %).

30

Suspensiota, jossa oli 2-bromi-6-hydratsinopyridiiniä (32,5 g, 0,17 mol) absoluuttisessa EtOH:ssa, käsiteltiin etyyli-metyyliketonilla (20 ml, 0,22 mol) 1 tunnin ajan refluksoiden. Reaktioseos sai jäähtyä, ja se käsiteltiin lisäetyyli-metyyliketonilla (10 + 3 + 1 ml), kunnes kaikki lähtöaine oli kadonnut TLC:n mukaan. Reaktioseos otettiin 150 ml:aan dietyleeniglykolia, ja EtOH haihdutettiin alennetussa pai-

35

neessa 70 °C:ssa. Loppuosa ilmanpoistokäsiteltiin ja kuumentettiin refluksoitumaan 22 tunniksi. Reaktioseos jäädytettiin ja jaettiin 1 250 ml:n CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta ja 1 000 ml:n 2M HCl:ää välillä (uutettiin uudelleen 250 ml:lla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta).

- 5 Orgaaninen kerros pestiin vielä 500 ml:lla 2 M HCl:ää ja 500 ml:lla H<sub>2</sub>O:ta, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin.

Kromatografoitiin (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/dietyylieetteri; 95/5), jolloin saatiin 6 g 6-bromi-2,3-dimetyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä. Uudelleenkiteytettiin 120 ml:sta absoluuttista EtOH:ta, jolloin saatiin 4,2 g (11 %).

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,19(s,3H), 2,42(s,3H), 7,16(d,1H), 7,59(d,1H), 9,12(b,1H).

15

#### Esimerkki XII

2,3-dimetyyli-6-metyylitiopyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus  
Ilmanpoistokäsiteltyä liuosta, jossa oli 6-bromi-2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (225 mg, 1,0 mmol) 25 ml:ssa  
20 kuivaa THF:ää, jäädytettiin -78 °C:seen ja käsiteltiin 1,6M n-BuLi:lla heksaanissa (1,5 ml, 2,4 mmol). Reaktioseos saatettiin 0 °C:seen, ja litiaatti siepattiin dimetyylidisulfidilla (444 μl, 5 mmol). 5 minuutin reaktion jälkeen lisättiin 1,5 ml H<sub>2</sub>O:ta, ja THF haihdutettiin. Jäännös otettiin  
25 100 ml:aan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta ja pestiin 50 ml:lla 5-% NaHCO<sub>3</sub>:a, 50 ml:lla 2 M HCl:ää (uutettiin uudelleen kahdesti 25 ml:lla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta), ja 50 ml:lla 5-% NaHCO<sub>3</sub>:a. Orgaaninen kerros kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 160 mg (83 %) puhdasta 2,3-dimetyyli-6-metyylitiopyrrolo[2,3-b]pyridiiniä.  
30

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,17(d,3H), 2,36(s,3H), 2,60(s,3H), 6,94(d,1H), 7,58(d,1H), 8,42(b,1H).

35

#### Esimerkki XIII

3-tiosyaani-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus  
Liuokseen, jossa oli 300 mg (2,36 mmol) 2-metyylipyrr-

lo[2,3-b]pyridiiniä ja 920 mg (11,3 mmol) natriumtiosyanaattia 5 ml:ssa etikkahappoa, lisättiin 450 mg (2,8 mmol) bromia 1 ml:ssa etikkahappoa 5 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 min ajan 5 °C:ssa, ja sen jälkeen 16 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Kiinteä aine suodatettiin pois. Suodokseen lisättiin 20 ml vettä. Saostunut tuote suodatettiin pois ja pestiin vedellä, jolloin saatiin 160 mg (37 %) otsikkoyhdistettä.

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz DMSO- $d_6$ ). 2,55(s,3H), 7,22(dd,1H), 7,97(dd,1H), 8,28(dd,1H), 12,5(s,1H).

#### Esimerkki XIV

3-(1-pyratsolo)metyyli-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

15 Liuokseen, jossa oli 95 mg (0,29 mmol) 3-[(trimetyyliammonio)metyyli]pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä 1,0 ml:ssa dimetyyli-formamidia, lisättiin 24 mg (0,35 mmol) pyratsolia ja kuumennettiin 100 °C:ssa 1,5 tunnin ajan sekoittaen. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja jaettiin veden ja metyleenikloridin välillä. Orgaaninen kerros kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 30 mg (48 %) otsikkoyhdistettä.

25  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 2,55(s,3H), 5,45(s,2H), 6,20(m,1H), 7,03(m,1H), 7,52(m,1H), 7,62(d,1H), 7,7(m,1H), 8,21(m,1H).

#### Esimerkki XV

5-syaani-2,3-dimetyyli-pyrrolo[2,3-b]pyridiini

30 Autoklaaviin lisättiin 5-bromi-2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (valmistettu samalla tavalla kuin 6-bromi-2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini (247 mg, 1,1 mmol) ja CuCN:ää (135 mg, 1,5 mmol). Seos peitettiin pyridiinillä, ja kuumennettiin 220 °C:seen 12 tunniksi. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli  $\text{FeCl}_3$ -heksahydraattia (0,9 g), konsentroitua HCl:ää (0,5 ml) ja vettä (10 ml). Seos kuumennettiin 80 °C:seen 1 tunniksi ja uutet-

tiin  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla. Orgaaninen kerros pestiin neljästi 2 M  $\text{HCl}$ :llä, kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 77 mg (40 %) 5-syaani-2,3-dimetyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä.

5

( $^1\text{H-NMR}$ , 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 2,18(s,3H), 2,35(s,3H), 8,32(d,1H), 8,45(d,1H).

#### Esimerkki XVI

- 10 5-kloori-3-syaanimetyyli-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini  
Seosta, jossa oli 2,5-diklooripyridiiniä (10,7 g, 0,07 mol)  
ja hydratsiinimonohydraattia (34,0 ml, 0,7 mol) 140 ml:ssa  
propanolia, refluksoitiiin 17 tunnin ajan. Liuotin haihdutet-  
tiin ja jäännös otettiin 500 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta. Orgaaninen  
15 kerros pestiin 200 ml:lla 5-%  $\text{NaHCO}_3$ :ta (uutettiin uudelleen  
100 ml:lla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta), kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja haihdutettiin.  
Jäännös uudelleenkiteytettiin 17 ml:sta absoluuttista  $\text{EtOH}$ :  
ta, jolloin jäljelle jäi 4,7 g 5-kloori-2-hydratsinopyridiiniä.  
Emäliusos käsiteltiin uudelleen, jolloin saatiin vielä  
20 0,1 g. Saanto 4,8 g (48 %).  
Seos, jossa oli 5-kloori-2-hydratsinopyridiiniä (4,9 g, 34  
mmol) ja  $\alpha$ -(metyylitio)asetonia (3,5 g, 34 mmol) 10 ml:ssa  
absoluuttista  $\text{EtOH}$ :ta, kuumennettiin refluksoitumaan. Reak-  
tioseos sai jäähtyä, ja se otettiin 30 ml:aan dietyleenigly-  
25 kolia.  $\text{EtOH}$  haihdutettiin alennetussa paineess 70 °C:ssa ja  
jäljelle jääneestä liuksesta poistettiin ilma, ja kuumen-  
nettiin refluksoitumaan 1,5 tunniksi. Reaktioseos jäähdytet-  
tiin ja otettiin 500 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta. Orgaaninen kerros  
pestiin kahdesti 400 ml:lla  $\text{H}_2\text{O}$ :ta (kumpikin osa uutettiin  
30 uudelleen 100 ml:lla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta), kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :llä ja  
haihdutettiin. Jäännös suodatettiin silikageelin läpi eluoi-  
den  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :lla. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin,  
lisättiin pieni tilavuus absoluuttista  $\text{EtOH}$ :ta, ja  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
haihdutettiin. Saostunut 5-kloori-2-metyyli-3-metyylitio pyr-  
35 rolo[2,3-b]pyridiini kerättiin ja pestiin pienellä tilavuu-  
della ligroiinia, jolloin saatiin 1,5 g (20 %) puhdasta  
tuotetta. Emäliusos käsiteltiin uudelleen, jolloin saatiin

lisää materiaalia, 1,0 g (14 %).

Ilmanpoistokäsitelty liuos, jossa oli 5-kloori-2-metyyli-3-metyylitiopyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (1,1 g, 5,0 mmol) 45  
5 ml:ssa 1,4-dioksaania, kuumennettiin 70 °C:seen ja käsiteltiin pienillä erillä Raney-nikkeliä kunnes kaikki lähtöainemateriaali oli kadonnut GC-MS:n mukaan, (kokonaisreaktioaika: 48 tuntia). Katalysaattori suodatettiin pois ja pestiin useilla erillä 5-% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a. Puhdas 5-kloori-2-metyyli-  
10 pyrrolo[2,3-b]pyridiini ilmestyi valkoisena sakkana suodokseen, ja kerättiin. Toinen erä saatiin suodoksen haihduttamisen jälkeen, liuottamalla sen 2 M HCl:ään, ja säätämällä liuoksen varovasti alkaliseen pH-arvoon Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:lla. Saanto 0,6 g (74 %).

15 Seosta, jossa oli 5-kloori-2-metyylipyrrrolo[2,3-b]pyridiiniä (514 mg, 3,1 mmol), paraformaldehydiä (102 mg, 3,4 mmol) ja dimetyyliamoniumhydrokloridia (277 mg, 3,4 mmol) 12 ml:ssa butanolia, refluksottiin 1,5 tunnin ajan. Suurin osa liuotimesta haihdutettiin, ja jäljelle jäänyt kostea jäännös  
20 käsiteltiin jääkylmällä dietyylieetterillä. Sakka kerättiin ja kuivattiin, jolloin jäljelle jäi 707 mg (93 %) 5-kloori-3-dimetyyliaminometyyli-2-metyylipyrrrolo[2,3-b]pyridiinin ja vastaavan hydrokloridin 1:1-seosta.

25 1:1-seosta, jossa oli 5-kloori-3-dimetyyliaminometyyli-2-metyylipyrrrolo[2,3-b]pyridiiniä ja vastaavaa hydrokloridia (674 mg, 140 mmol) ja konsentroitua HCl:ää (1,16 ml, 140 mmol) kumpaakin 12 tuntia kunnes kaikki lähtöaine oli kadonnut DI-MS:n mukaan. Reaktioseos otettiin 200 ml:aan 5-%  
30 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a ja uutettiin kahdesti 200 ml:lla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi 147 mg (26 %) puhdasta 5-kloori-3-syaanimetyyli-2-metyylipyrrrolo[2,3-b]pyridiiniä.

35 (<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,51(s,3H), 3,72(s,2H), 7,87(d,1H), 8,21(d,1H), 9,16(b,1H).

## Esimerkki XVII

2-(p-bromifenyyli)-3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

Seosta, jossa oli 2-hydratsinopyridiiniä (11,1 g, 0,10 mol) ja p-bromipropiofenonia (25 g, 0,12 mol) 85 ml:ssa 95-% EtOH:ta, refluksoitiin 12 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin kvantitatiivisella saannolla vastaavaa hydratsonia.

(DI-ms, EI 70 ev:lla) m/z 303 (5), 274 (70), 183 (100), 155 (65).

10

Jäännös liuotettiin 100 ml:aan DEG, ilmanpoistokäsiteltiin ja refluksoitiin voimakkaasti typpi-ilmakehässä 6 tunnin ajan. Reaktioseos sai jäähtyä, ja kaadettiin 700 ml:aan H<sub>2</sub>O:ta. Saostunut tuote kerättiin ja uudelleenkiteytettiin EtOH:sta, jolloin saatiin 6,48 g (22 %) haluttua tuotetta.

15

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,45 (s, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,90 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H).

## 20 Esimerkki XVIII

2-(p-karboksifenyyli)-3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

2-(p-bromifenyyli)-3-metyylipyrrolo-[2,3-b]pyridiiniä (1 g, 3,5 mmol) liuotettiin 200 ml:aan kuivaa THF:ää, poistettiin ilma ja jäähdytettiin -78 °C:seen. Lisättiin tipoittain n-butyylilitiumia (5,19 ml, 8,4 mmol), ja seos sai saavuttaa huoneenlämpötilan CO<sub>2</sub>(g):tä kuplitettiin liuoksen läpi 10 min ajan.

25

Ylimääräinen n-butyylilitium tuhottiin pienellä määrällä vettä. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös jaettiin 100 ml:n CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta ja 100 ml:n 5-% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a välillä. Vesikerros säädettiin happamaan pH-arvoon (pH 2) 2 M HCl:llä. Saostunut tuote suodatettiin pois ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,38 g (44 %) otsikkoyhdistettä.

35

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, D<sub>2</sub>O). 2,35 (s, 3H), 7,15 (bs, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,95 (m, 3H), 8,20 (bs, 1H).

## Esimerkki XIX

p-[3-metyylipyrrolo[2,3-b]-pyridiini-2]-yylibentsoylikloridi

2-(p-karboksifenyyli)-3-metyylipyrrolo[2,3b]pyridiiniä (1 g,  
5 4 mmol) liuotettiin 20 ml:aan tionyylikloridia 0 °C:ssa.

Liuos sai reagoida 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Liuotin haihdutettiin. Jäännös haihdutettiin kahdesti CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:n kanssa ylimääräisen tionyylikloridin poistamiseksi, jolloin saatiin kvantitatiivinen saanto otsikkoyhdistettä.

10

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,50 (s, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,20 (m, 3H), 8,40 (d, 1H).

## Esimerkki XX

15 Metyyli-[p-(3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini)-2]-yylibentsoaatti

p-[3-metyylipyrrolo[2,3-b]-pyridiini-2]-yylibentsoylikloridia (0,41 g, 1,5 mmol) kromatografoitiin silikageelillä (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5), jolloin saatiin 0,28 g (69 %) otsikkoyhdistettä.

20

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,50 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,20 (d, 1H).

25

## Esimerkki XXI

Isopropyyli-[p-(3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini)-2]yylibentsoaatti

p-[3-metyylipyrrolo[2,3-b]-pyridiini-2]yylibentsoylikloridia (1,1 g, 4 mmol) liuotettiin 20 ml:aan CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta. Lisättiin 2-propanolia (1,20, 20 mmol) ja trietyyliamiinia (0,4 g, 4 mmol), ja seos sai reagoida huoneenlämpötilassa 24 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografiolla (silikageeli, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 97:3), jolloin saatiin 102 mg (9 %) otsikkoyhdistettä.

35

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 1,40 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 5,35 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H) 7,85 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (m, 3H).

5 Esimerkki XXII

3-metyyli-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

Seosta, jossa oli 1-hydratsinopyridiiniä (21,8 g, 20 mmol) ja propiofenonia (29,3 g, 22 mmol) 160 ml:ssa 95-% EtOH:ta, refluksoitiin 3 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, jolloin  
10 saatiin kvantitatiivinen saanto vastaavaa hydratsonia.

(DI-MS, EI 70 eV:lla) m/z 225 (8), 196 (100), 148 (15).

Jäännös liuotettiin 200 ml:aan DEG:tä, ilma poistettiin, ja  
15 refluksoitiin kiivaasti typpi-ilmakehässä 4 tunnin ajan. Reaktioseos sai jäähtyä yön yli ja kaadettiin 1 000 ml:aan H<sub>2</sub>O:ta. Saostunut tuote kerättiin ja uudelleenkiteytettiin EtOH:sta, jolloin saatiin 18,4 g (44 %) haluttua tuotetta.

20 (<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 2,49 (s, 3H), 7,07 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 11,38 (b, 1H).

Esimerkki XXIII

25 3-metyyli-2-(p-metyylifenyyli)pyrrolo[2,3-b]pyridiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 10-mmol mittakaavassa tavalla, joka kuvataan edellä esimerkissä XXII. Saanto 0,9 g (4 %), (DI-MS, EI 70 eV:llä hydratsonista) m/z 239 (5), 210 (100), 148 (12).

30

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> otsikkoyhdisteestä). 2,45 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 7,08 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,89 (dd, 1H), 8,23 (dd, 1H), 10,6 (b, 1H).

35 Esimerkki XXIV

2-(p-metoksifenyyli)-3-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini

Otsikkoyhdiste valmistettiin 20-mmol mittakaavassa tavalla,

joka kuvataan edellä esimerkissä XXII. Saanto 6,0 g (13 %). (DI-MS, EI 70 eV:llä hydratsonista) m/z 255 (8), 226 (100), 211 (12).

- 5 (<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, otsikkoyhdisteestä). 2,45 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,06 (m, 3H), 7,63 (d, 2H), 7,87 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 10,7 (b, 1H).

#### Esimerkki XXV

#### 10 5-fluori-2-hydratsinopyridiinin valmistus

Seosta, jossa oli 2-kloori-5-fluoripyridiiniä (5 g, 0,038 mol) ja hydratsiinimonohydraattia (15 ml, 0,32 mol) n-propanolissa (40 ml) teflonastiassa, puhallettiin argonilla ja kuumennettiin ruostumattomasta teräksestä olevassa pommassa

- 15 200 °C:ssa 19 tunnin ajan (magneettisekoitin). Liuotin ja ylimääräinen hydratsiinimonohydraatti haihdutettiin tyhjöissä, jolloin saatiin kiinteä jäännös (5,9 g), joka liuotettiin natriumbikarbonaattiliuokseen (5-%) ja uutettiin 6 x 50 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt uutteen kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljyä (2,9 g), jonka puhdistus osoittautui vaikeaksi, ja jota sen vuoksi käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa. Raakatuote koostui halutun tuotteen, 2-kloori-5-hydratsinopyridiinin ja 5-hydratsinopyridiinin
- 25 kolmikomponenttiseoksesta.

(<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 6,73 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 9 Hz, J<sub>2</sub> 3,5 Hz), 7,41 (td, 1H, J<sub>1</sub> 9,5 Hz, J<sub>2</sub> 3 Hz), 7,95 (d, 1H, J<sub>1</sub> 3 Hz)

#### 30 Esimerkki XXVI

5-fluori-2-metyyli-3-metyyllitio[2,3-b]pyridiinin valmistus

- Liuos, jossa oli raakaa 5-fluori-2-hydratsinopyridiiniä (6,7 g, enintään 0,053 mol) ja (α-metyyllitio)asetonia (6,04 g, 0,058 mol) etanolissa (99,5-%, 15 ml), kuumennettiin refluksoitumaan pariin minuutiksi ja haihdutettiin sitten alennetussa paineessa, jolloin saatiin öljyä (11,5 g). Liuosta,

jossa oli öljyä dietyleeniglykolissa (50 ml), kuumennettiin refluksointilämpötilassa argonin alla 8 tunnin ajan. Reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan, laimennettiin Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-liuoksella (10-%, 200 ml), ja uutettiin dietyylieetterillä (200 ml) ja metyleenikloridilla (2 x 200 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin vedettömällä Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin saatiin öljyä, josta otsikkoyhdiste (0,22 g, 2 %, kaksi vaihetta) eristettiin flash-kromatografialla (SiO<sub>2</sub>/MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0, 1, ja 2 %).

10

MS m/z (suhteellinen intensiteetti) 196 (100, M<sup>+</sup>), 181 (100), 137 (58).

#### Esimerkki XXVII

15 5-fluori-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus  
Raney-nikkeliä (10 g märkää seosta, Aldrich W2, pestiin 10 x 50 ml:lla deionisoitua vettä ja 5 x 40 ml:lla dioksaania) suspendoitiin liuokseen, jossa oli 5-fluori-2-metyyli-3-metyylitiopyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,5 g, 2,5 mmol) dioksaanissa (50 ml). Reaktioseosta sekoitettiin vedyn alla 20 tunnin ajan. Lisättiin vielä Raney-nikkeliä (5 g märkää) ja sekoitusta vedyn alla jatkettiin viikonlopun yli (69 tuntia). Suodatettiin seliitin läpi ja haihdutettiin, jolloin saatiin 0,24 g raakatuotetta. Lisää raakatuotetta (0,48 g) 25 eristettiin Raney-nikkelin Soxhlet-uutolla. Raakatuotetta käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman edeltävää puhdistusta.

30 MS m/z (suhteellinen intensiteetti) 150 (75, M<sup>+</sup>), 149 (100), 122 (15).

#### Esimerkki XXVIII

3-(syaanimetyyli)-5-fluori-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus  
35 Mannich-reagenssia (0,8 ml, valmistettu tavalla, joka kuvataan julkaisussa Liebigs (1971) Ann. Chem., 743, 95-111) lisättiin sekoittaen ennalta jäädytettyyn (-78 °C) 5-fluo-

ri-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniin (0,33 g, 2,2 mmol) argonin alla. Sitten reaktioseosta sisältävä astia sijoitettiin jäähauteeseen ja sekoitusta jatkettiin, jolloin saatiin valkoinen suspensio. Jäämökkyt sulivat 2 tunnin sisällä, ja tulokseksi saatu vesihaude sai lämmitä huoneenlämpötilaan. 24 tunnin kuluttua lähes koko suspensio oli liuennut. Reaktioseos jäädytettiin jäähauteessa, laimennettiin deionisoidulla vedellä (8 ml) ja uutettiin dietyylieetterillä (2 x 5 ml) poistamaan jonkin verran jäljellä olevaa lähtöainetta ja sivutuotetta (luultavasti vastaava Mannich-dimeeri). Lisättiin natriumsyanidia (1,08 g, 0,022 mol) vesifaasiin, jonka oletettiin sisältävän 3-(dimetyyliaminometyyli)-5-fluori-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä, ja tulokseksi saatua liuosta refluksoitiin 2 tunnin ajan, jolloin saatiin suspensio, joka eristettiin suodattamalla. Puhdistettiin flash-kromatografiolla (SiO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 19:1), jolloin saatiin 0,28 g (67 %, kaksi vaihetta) 3-(syaanimetyyli)-5-fluori-2-metyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä.

20 MS m/z (suhteellinen intensiteetti) 189 (100, M<sup>+</sup>), 188 (97), 174 (83), 163 (55), 162 (35), 147 (18), 121 (19).

#### Esimerkki XXIX

##### 5-bromi-2-hydratsinopyridiinin valmistus

25 Otsikkoyhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin 5-kloori-2-hydratsinopyridiini 2,5-dibromipyridiinistä lähtien.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 3,78 (br s, 2H), 5,83 (br s, 1H), 6,65 (d, 1H, J 9 Hz), 7,54 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 9 Hz, J<sub>2</sub> 2,5 Hz), 8,14 (d, 1H, J 2,5).

#### Esimerkki XXX

##### 5-bromi-3-metyyli-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

35 5-bromi-2-hydratsinopyridiiniä (15,6 g, 0,083 mol) ja propiofenonia (11,1 ml) kuumennettiin 90 °C:ssa (höyryhaude) 30 min ajan. Sitten lisättiin tolueenia (100 ml), ja tulokseksi

saatua liuosta refluksoitiin 2 tunnin ajan veden poistamiseksi atseotrooppisella tislauksella (Dean-Stark-laite). Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 26,4 g raakatuotetta, jonka oletettiin olevan haluttua hydratsonia. Raaka hydratsoni (3,02 g) liuotettiin dietyleeniglykoliin (30 ml), ja kuumennettiin 24 tunnin ajan 245 °C:ssa argonin alla. Reaktioseos kaadettiin jäämurskaan ja uutettiin metyleenikloridilla. Kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi tervamainen jäännös, joka trituroitiin dietyylieetterillä, jolloin muodostui 0,84 g (30 %) ruskeahkoa, puolikiteistä tuotetta.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 2,50 (s, 3H), 7,41 (t, 1H, J 7 Hz), 7,52 (t, 2H, J 7 Hz), 7,71 (d, 2H, J 7 Hz), 8,23 (m, 2H).

#### Esimerkki XXXI

##### 2-fenyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

Seosta, jossa oli asetofenonia (28,2 g, 0,24 mol) ja 2-hydratsinopyridiiniä (25,7 g, 0,24 mol), kuumennettiin höyryhauteella 0,5 tunnin ajan. Lisättiin tolueenia (200 ml), jolloin saatiin liuos, jota refluksoitiin 2 tunnin ajan veden poistamiseksi atseotrooppisella tislauksella (Dean-Stark-laite). Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin 55,4 g raakatuotetta, jonka oletettiin olevan haluttua hydratsonia. Raaka hydratsoni puhdistettiin tislamalla (Vigreux-laite), jolloin saatiin keltaista öljyä (38,4 g, 77 %). Tuore hydratsoni (18 g, 0,085 mol) liuotettiin tetraetyleeniglykoliin (180 ml) ja refluksoitiin argonin alla 6 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin dietyylieetterillä (250 ml) ja vedellä (250 ml) sekoittaen. Faasit erotettiin, ja vesifaasi uutettiin uudelleen dietyylieetterillä (200 ml). Yhdistetyt eetterifaasit kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin jäljelle jäi mustaa öljyä (14,9 g), jota puhdistettiin edelleen "kugel-rohr"-tislauksella, flash-kromatografiolla (SiO<sub>2</sub>/MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ensin ei lainkaan metanolia, sitten vähitellen enemmän metanolia

liikkuvuuden lisäämiseksi) ja uudelleenkiteytyksellä (metyleenikloridi), jolloin saatiin 1,5 g puhdasta 2-fenyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä.

- 5 MS m/z (suhteellinen intensiteetti) 195 (15, M+1), 194 (100, M<sup>+</sup>), 193 (20), 166 (12), 139 (10), 97 (21), 91 (18), 84 (11).

#### Esimerkki XXXII

- 10 3-(syaanimetyyli)-2-fenyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus
- Jäähdytettiin (jäähaude) vesipitoista formaldehydiä (36-%, 1,7 ml), sitten lisättiin etikkahappoa (3 ml) ja vesipitoista dimetyyliamiinia (40-%, 2,5 ml). Tätä liuosta pidettiin
- 15 30 min ajan 0 °C:ssa ennen kuin osa siitä (2,6 ml) siirrettiin ennalta jäähdytettyyn (-78 °C) kolviin, joka sisälsi 2-fenyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä argonin alla. 5 min kuluttua lämpötila vaihdettiin 0 °C:ksi (jäähaude) ja se sai saavuttaa huoneenlämpötilan 2 tunnin sisällä. Tulokseksi saadun
- 20 suspension sekoitusta pidettiin yllä 110 tunnin ajan. Jäähdytettiin uudelleen 0 °C:seen ja lisättiin jäähdytettyä deionisoitua vettä (25 ml) ja dietyylieetteriä (7 ml) sekoittaen, jolloin muodostui kaksi faasia, jotka erotettiin. Orgaaninen faasi heitettiin pois, koska sen oletettiin sisältävän jonkin verran jäljellä olevaa lähtöainetta ja jonkin verran Mannich-dimeeriä.
- 25

- Lisättiin natriumsyanidia (3,6 g) vesifaasiin, jonka oletettiin sisältävän 3-(dimetyyliaminometyyli)-2-fenyyli pyrrolo-
- 30 [2,3-b]pyridiiniä. Seosta refluksoitiin 3 tunnin ajan ilman näkyvää muutosta TLC:n ulkonäössä (SiO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 19:1), mikä osoitti, että Mannich-emäs oli muuttumaton. 3-(dimetyyliaminometyyli)-2-fenyyli pyrrolo[2,3-b]pyridiiniä otettiin talteen reaktioseoksesta seuraavalla menettelytavalla. Lisättiin vettä (25 ml), kiinteä materiaali suodatettiin pois,
- 35 ja suodos uutettiin metyleenikloridilla. Pääosa Mannich-emästä eristettiin suodatinkakusta pesemällä toistuvia ker-

toja metyleenikloridilla. Yhdistetyt pesunesteet (3 x 100 ml), jotka sisälsivät niukkaliukoisen Mannich-emäksen, kuivattiin ja haihdutettiin, kunnes saostuminen juuri ja juuri alkoi. Kylläinen liuos lisättiin flash-kromatografiakoloniin (SiO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, valmistettiin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:ssa 9:1). Talteen saatu 3-(dimetyyliaminometyyli)-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiini (1,26 g, 68 %) eristettiin eluomalla metyleenikloridi/metanoli-seoksilla (1,500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2,500 ml MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:98; 3,500 ml MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4:96; 4,500 ml MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 8:92).

10

Lisättiin etyylijodidia (1,94 g, 0,012 mol) liuokseen, jossa oli talteen otettua Mannich-emästä (1,25 g, 5 mmol) metanolissa (10 ml). Liuosta sekoitettiin 1,5 tuntia argonin alla. Sitten lisättiin liuosta, jossa oli kaliumsyanidia (0,81 g, 0,012 mol) deionisoidussa vedessä (1,8 ml). Reaktioseosta sekoitettiin refluksoitumaan 1 tunnin ajan. Liuottimet haihdutettiin, ja tulokseksi saatu jäännös laimennettiin vedellä (10 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 10 ml). Yhdistetyt uutteen kuivattiin (MgSO<sub>4</sub>) ja haihdutettiin tyhjässä, jolloin saatiin kiinteää ainetta, joka puhdistettiin flash-kromatografialla (SiO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, eluointi kasvavilla metanolimäärillä, katso edellä), jolloin jäljelle jäi puhdasta ot-sikkoyhdistettä (0,85 g, 73 %).

25 (<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 4,18 (s, 2H), 7,17 (q, 1H, J<sub>1</sub> 7,5 Hz, J<sub>2</sub> 4,5 Hz), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 7,5 Hz, J<sub>2</sub> 1,5 Hz), 8,30 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 4,5 Hz, J<sub>2</sub> 1,5 Hz).

30 Esimerkki XXXIII

3-(karbamoyylimetyyli)-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiinin valmistus

3-(syaanimetyyli)-2-fenyylipyrrolo[2,3-b]pyridiiniä (0,37 g, 1,39 mmol), jauhettua KOH:ta (0,82 g), ja t-butanolia (5 ml) kuumennettiin refluksoitumaan argonin alla 3 tunniksi. Sitten reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin deionisoidulla vedellä (6,5 ml), jolloin saatiin

sakkaa. Suspension uutettiin metyleenikloridilla ja suodatettiin. Suodatinkakku koostui puhtaasta otsikkoyhdisteestä.

(<sup>1</sup>H-NMR, 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>). 3,59 (s, 2H), 6,96-7,03 (m, 2H),  
 5 7,33-7,51 (m, 4H), 7,79-7,84 (m, 2H), 8,13 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 7,5 Hz, J<sub>2</sub> 1,5 Hz), 8,30 (dd, 1H, J<sub>1</sub> 4,5 Hz, J<sub>2</sub> 1,5 Hz).

Keksinnön mukaiset yhdisteet formuloidaan kliiniseen käyttöön farmaseuttisiksi formulaatioiksi oraaliseen, rektaaliseen, parenteraaliseen tai muuhun antotapaan. Farmaseuttinen  
 10 formulaatio sisältää keksinnön mukaista yhdistettä yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kanssa. Väliaine voi olla kiinteän, puolikiinteän tai nestemäisen laimennusaineen muodossa, tai kapseli. Nämä farmaseuttiset  
 15 valmisteet ovat keksinnön lisäkohde. Aktiivisten yhdisteiden määrä on tavallisesti välillä 0,1 - 95 paino-% valmisteesta, välillä 0,2 - 20 paino-% valmisteissa, jotka on tarkoitettu parenteraaliseen käyttöön, ja välillä 1 ja 50 paino-% oraaliseen antoon tarkoitetuissa valmisteissa. Valmistettaessa  
 20 farmaseuttisia formulaatioita, jotka sisältävät keksinnön mukaista yhdistettä oraaliseen antoon tarkoitettujen annosyksikköjen muodossa valittu yhdiste voidaan sekoittaa kiinteän, jauhetun väliaineen kanssa, kuten laktoosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelys, amylopektiini, selluloosajohdannaiset, gelatiini, tai muun sopivan väliaineen  
 25 kanssa, samoin kuin voiteluaineiden kuten magnesiumstearaatti, kalsiumstearaatti, natriumsteryylifumaraatti ja polyetyleeniglykolivahat. Sitten seos käsitellään rakeiksi tai puristetaan tableteiksi. Voidaan valmistaa pehmeitä gelatiinikapseleita, jotka sisältävät seosta, jossa on keksinnön  
 30 mukaista aktiivista yhdistettä tai yhdisteitä, kasvisöljyä, rasvaa tai muuta pehmeille gelatiinikapseleille sopivaa väliainetta. Kovagelatiinikapselit voivat sisältää aktiivisen yhdisteen rakeita. Kovagelatiinikapselit voivat myös  
 35 sisältää aktiivisen yhdisteen yhdistelmänä kiinteän jauhetun väliaineen kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, perunatärkkelyksen, maissitärkkelyksen, amylopektiini-

nin, selluloosajohdannaisten tai gelatiinin kanssa.

Rektaaliseen antoon tarkoitetut annosyksiköt voidaan valmistaa peräpuikkojen muotoon, jotka sisältävät aktiivisen aineen sekoitettuna neutraalin rasvatperustan kanssa, tai ne voidaan valmistaa rektaalisen gelatiinikapselin muotoon, joka sisältää aktiivisen aineen seoksena kasvisöljyn, parafiiniöljyn tai muun rektaalisiin gelatiinikapseleihin sopivan väliaineen kanssa, tai ne voidaan valmistaa valmiskäyttöisten mikroperäruikeiden muotoon, tai ne voidaan valmistaa kuivan mikroperäruikeformulaation muotoon uudelleenmuodostettavaksi sopivalla liuottimella juuri ennen antoa.

Oraaliseen antoon tarkoitetut nestevalmisteet voidaan valmistaa siirappien tai suspensioiden muotoon, esimerkiksi liuosten tai suspensioiden, jotka sisältävät 0,2 - 20 paino-% aktiivista valmistusainetta ja lopun koostuessa sokerista tai sokerialkoholeista ja etanolin, veden, glyserolin, propyleeniglykolin ja polyetyleeniglykolin seoksesta. Haluttaessa tällaiset nestevalmisteet voivat sisältää väriaineita, aromiaineita, sakkariinia ja karboksimeetyyliselluloosaa tai muuta sakeutusainetta. Oraaliseen antoon tarkoitetut nestevalmisteet voidaan myös valmistaa kuivan jauheen muotoon uudelleenmuodostettavaksi sopivalla liuottimella ennen käyttöä.

Parenteraaliseen antoon tarkoitetut liuokset voidaan valmistaa keksinnön mukaisen yhdisteen liuokseksi farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuottimessa, edullisesti konsentraatiossa 0,1 - 10 paino-%. Nämä liuokset voivat myös sisältää stabilointi annosyksikköampulleja tai lääkepulloja. Parenteraaliseen antoon tarkoitetut liuokset voidaan valmistaa myös kuivaksi valmisteeksi uudelleenmuodostettavaksi sopivalla liuottimella hetkessä ennen käyttöä.

35

Aktiivisen aineen tyyppillinen päivittäisannos vaihtelee laajalla alueella ja riippuu eri tekijöistä kuten esimerkik-

si kunkin potilaan yksittäisistä tarpeesta, antoreitistä ja sairaudesta. Yleensä oraaliset ja parenteraaliset annokset ovat alueella 5 - 500 mg/päivä aktiivista ainetta.

- 5 Seuraavissa esimerkeissä kuvataan farmaseuttisia formulaatioita, jotka sisältävät aktiivisena valmistusaineena keksinnön mukaista yhdistettä.

Esimerkki A

10 Siirappi

Valmistettiin seuraavista valmistusaineista siirappi, joka sisältää 1 % (paino/tilavuus) aktiivista ainetta:

Esimerkin 49 yhdiste	1,0 g
Sokeri, jauhe	30,0 g
15 Sakkariini	0,6 g
Glyseroli	5,0 g
Aromiaine	0,05 g
Etanoli 96 %	5,0 g
Tislattu vesi tarpeen mukaan lopulliseen tilavuuteen	100 ml

20

Sokeri ja sakkariini liuotettiin 60 g:aan lämmintä vettä. Jäähdyttämisen jälkeen happoadditiosuola liuotettiin sokeriliuokseen, ja lisättiin glyseroli ja aromiaineiden liuos etanoliin liuotettuna. Seos laimennettiin vedellä lopulliseen tilavuuteen 100 ml.

25

Edellä mainittu aktiivinen aine voidaan korvata muilla farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla.

30 Formulaatio B

Tabletit

Valmistettiin seuraavista valmistusaineista tabletti, joka sisälsi 50 mg aktiivista yhdistettä:

	I Esimerkin 49 mukainen yhdiste	500 g
	Laktoosi	700 g
	Metyyeliselluloosa	6 g
	Polyvinyyli pyrrolidoni verkkoutettu	50 g
5	Magnesiumstearaatti	15 g
	Natriumkarbonaatti	6 g
	Tislattu vesi	tarpeen mukaan
	II Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	36 g
	Polyetyleeniglykoli	9 g
10	Titaanidioksidiväri	4 g
	Puhdistettu vesi	313 g

I Esimerkin 49 mukainen yhdiste, jauhe, sekoitettiin laktoosin kanssa ja granuloitiin metyyeliselluloosan ja natriumkarbonaatin vesiliuoksen kanssa. Märkä massa ajettiin seulan läpi, ja granulaatti kuivattiin uunissa. Kuivaamisen jälkeen granulaatti sekoitettiin polyvinyyli pyrrolidonin ja magnesiumstearaatin kanssa. Kuiva seos puristettiin tabletointikoneessa tablettiytimiksi (10 000 tablettia), kunkin tabletin sisältäessä 50 mg aktiivista ainetta, käyttämällä tablettimuottia, jonka halkaisija oli 7 mm.

II Valmistettiin hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja polyetyleeniglykolin liuos puhdistetussa vedessä. Titaanidioksidin dispergoinnin jälkeen liuos suihkutettiin tablettien I päälle Accela Cota®, Manesty-päällystyslaitteessa. Saatiin lopullinen tablettipaino 175 mg.

#### Formulaatio C

30 Laskimonsisäiseen antoon tarkoitettu liuos

Valmistettiin seuraavista valmistusaineista laskimonsisäiseen käyttöön tarkoitettu parenteraalinen formulaatio, joka sisälsi 4 mg aktiivista yhdistettä/ml:

Esimerkin 49 mukainen yhdiste	4 g
Polyetyleeniglykoli 400, injektioon	400 g
Dinatriumvetyfosfaatti	tarpeen mukaan
Steriili vesi lopulliseen tilavuuteen	1,000 ml

5

Esimerkin 49 mukainen yhdiste liuotettiin polyetyleeniglykoli 400:aan, ja lisättiin 550 ml vettä. Liuoksen pH säädettiin pH-arvoon 7,4 lisäämällä dinatriumvetyfosfaatin vesiliuosta, ja lisättiin vettä lopulliseen tilavuuteen 1 000 ml.

10 Liuos suodatettiin 0,22- $\mu$ m suodattimen läpi ja jaettiin välittömästi 10-ml steriileihin ampulleihin. Ampullit suljettiin.

#### Biologiset testit

15 A. Estovaikutus in vitro haponeritykseen eristetyillä kanin mahalaukun rauhasilla mitattiin tavalla, joka on julkaistu julkaisussa: Berglinde et al. (1976); Acta physiol. scand., 97, 401-414.

20 Useimmilla taulukossa 1 olevilla yhdisteillä oli IC<sub>50</sub>-arvo alueella 0,2 - 100  $\mu$ M.

B. Estovaikutus in vivo-haponeritykseen tajuissaan olevalla naarasrotalla mitattiin seuraavalla menetelmällä:

25

Käytettiin naaraspuolisia Sprague-Dawley-kannan rottia. Ne varustettiin kanyloiduilla avanteilla mahaan (lumen) ja pohjukaissuolen yläosaan, mahaeritteiden keräämistä ja testiaineiden antoa varten, vastaavasti. Kirurgisen toimenpiteen jälkeen sallittiin 14-päiväinen toipumisajanjakso ennen testauksen aloittamista.

30

Ennen eritystestejä eläimiltä poistettiin 20 tunniksi ravinto muttei vettä. Maha pestiin toistuvia kertoja mahan kanyylin kautta vesijohtovedellä (37 °C), ja annettiin ihonalaisesti 6 ml Ringer-glukoosia. Haponeritystä stimuloitiin infusoimalla (1,2 ml/h, ihonalaisesti) pentagastriniin ja

35

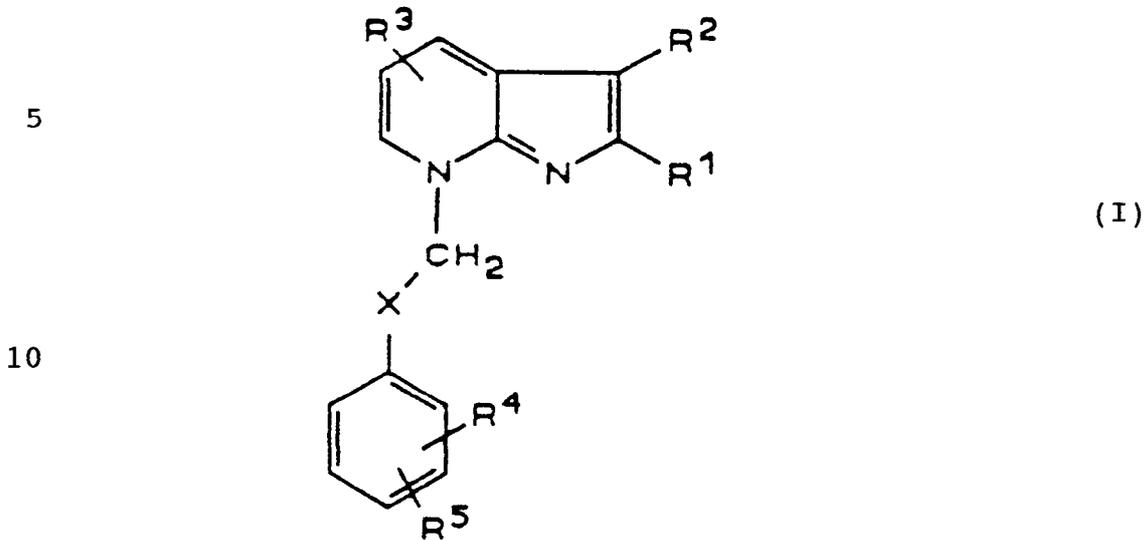
karbakolia (20 ja 110 nmol/kg·h, vastaavasti) 3 tunnin ajan, minkä aikana mahaeritteet kerättiin 30-min fraktioina. Testiaineita tai väliainetta annettiin laskimonsisäisesti tai ihonalaisesti ajankohdalla 60 min stimuloinnin aloituksen jälkeen, tilavuudessa 1 ml/kg. Mahanestenäytteet titrattiin 5 pH-arvoon 7,0 NaOH:lla, 0,1 mol/l, ja hapon ulostulo laskettiin titrattavan liuoksen tilavuuden ja konsentraation tulona. Lisälaskelmat perustuivat ryhmäkeskiarvovasteisiin 4 - 5 rotasta. Hapon ulostulo aikaväleillä testiaineiden tai väli-

10 aineen annon jälkeen ilmaistiin suhteellisina vasteina, asettaen hapon ulostulon antoa edeltävän 30-min ajanjakson aikana arvoon 1,0. Eston %-osuus laskettiin testiaineen ja väliaineen suhteellisista vasteista. ED<sub>50</sub>-arvot saatiin logaritmisten annos/vaste-käyrien graafisella interpoloinnilla, tai arvioitiin yksiannoskokeista olettaen samanlaisen 15 kulmakertoimen kaikilla annos/vaste-käyrillä. Tulokset perustuvat mahahapon erittymiseen 2 tunnin aikana lääkkeen/väliaineen annon jälkeen.

20 Esimerkin 49 mukaisella yhdisteellä oli ihonalaisen annon jälkeen ED<sub>50</sub>-arvo 2 µmol/kg.

Esimerkin 63 mukaisella yhdisteellä oli laskimonsisäisen annon jälkeen ED<sub>50</sub>-arvo 1,3 µmol/kg.

1. Kaavan (I) mukainen yhdiste



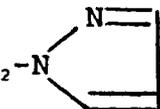
tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

tunnettu siitä, että

20 X on  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ ,  $\overset{\text{O}-\text{R}^6}{\text{CH}}-$ ,  $\overset{\text{N}-\text{O}-\text{R}^6}{\parallel}{\text{C}}-$ , tai  $-\text{CH}_2-$ ;

R<sup>1</sup> on H, alempi alkyyli, CH<sub>2</sub>-O-R<sup>7</sup>, halogeeni, fenyylitai fenyylitai fenyylitai, joka on substituoitu C<sub>1-6</sub>-alkyyllillä, C<sub>1-6</sub>-alkoksilla, C<sub>1-6</sub>-asyyllillä, halogeenilla, CF<sub>3</sub>:lla, CN:llä, NH<sub>2</sub>:lla, NO<sub>2</sub>:lla tai C<sub>1-6</sub>-alkoksikarbonyyllillä;

25 R<sup>2</sup> on H, alempi alkyyli, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub> $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$ , halogeeni,

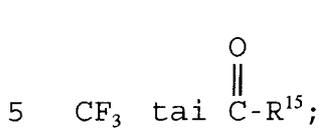
O-R<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>-N , S-CN, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>C≡CH, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NC tai NH<sub>2</sub>;

30 R<sup>3</sup> on H, alempi alkyyli, CF<sub>3</sub>, O-R<sup>9</sup>, NH<sub>2</sub>, alempi

alkyyliamino, di-alempi alkyliamino, halogeeni, CN,  $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{R}^{10}$ , S-R<sup>10</sup> tai NHCOR<sup>10</sup>;

35 R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup>, jotka ovat samat tai erilaisia, ovat H, alempi alkyyli, CN, halogeeni, O-R<sup>11</sup>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, alempi alkyliamino,

di-alempi alkyylimino, S-R<sup>12</sup>, NHCOR<sup>13</sup>, NHCOR<sup>14</sup>,



R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> ja R<sup>13</sup> jotka ovat samat tai erilaisia, ovat H tai alempi alkyyli;

R<sup>10</sup> on alempi alkyyli tai fenyyli alempi alkyyli;

10 R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> ja R<sup>14</sup>, jotka ovat samat tai erilaisia, ovat alempi alkyyli;

R<sup>15</sup> on H, alempi alkyyli, OH tai alempi alkoksi;

sillä ehdolla, että R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> eivät ole samanaikaisesti H.

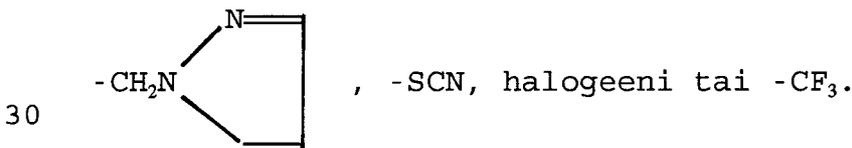
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u  
15 siitä, että X on -CO-, -CH- tai -CH<sub>2</sub>- ja R<sup>6</sup> on H tai C<sub>1-6</sub>-



alkyyli.

20 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u  
siitä, että R<sup>1</sup> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli, mahdollisesti substituoitu  
fenyyli, -CH<sub>2</sub>OR<sup>7</sup> tai halogeeni, jossa R<sup>7</sup> on H tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u  
25 siitä, että R<sup>2</sup> on H, C<sub>1-6</sub>-alkyyli, -CH<sub>2</sub>C≡CH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CN,  
-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NC, -NH<sub>2</sub>,



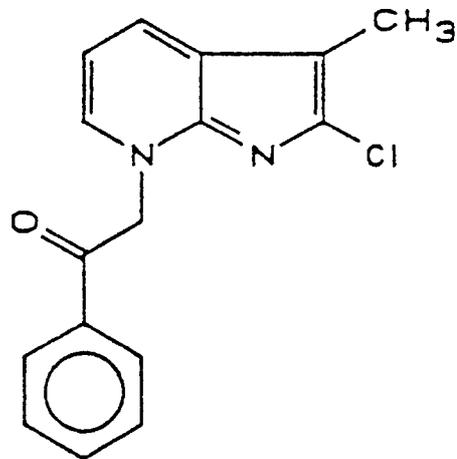
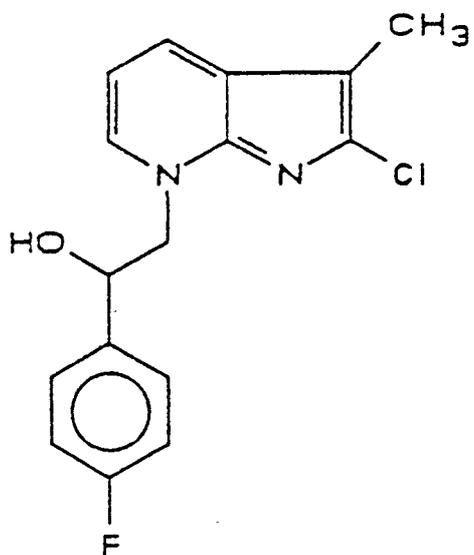
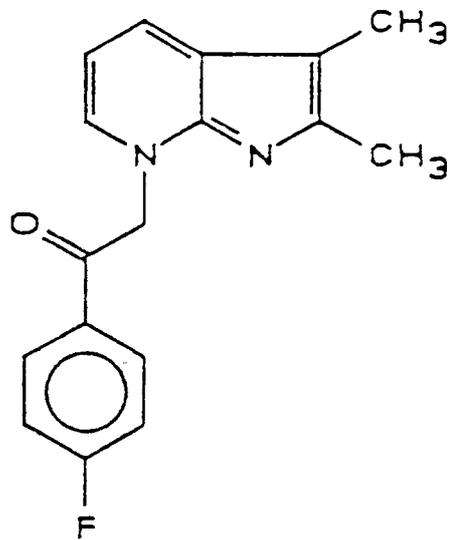
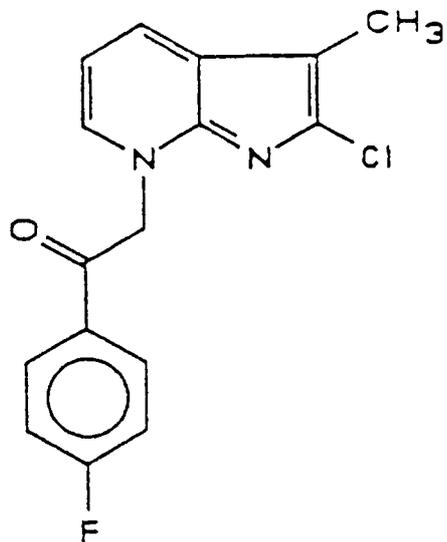
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u  
siitä, että R<sup>3</sup> on H, C<sub>1-6</sub>-alkyyli, -OR<sup>9</sup>, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>-alkylimino,  
35 C<sub>1-6</sub>-dialkyylimino, -CN, -SR<sup>10</sup>, halogeeni, -CF<sub>3</sub> tai -NHCOR<sup>10</sup>,  
jossa R<sup>9</sup> on H tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli, ja R<sup>10</sup> on C<sub>1-6</sub>-alkyyli tai fenyyli-  
C<sub>1-6</sub>-alkyyli.

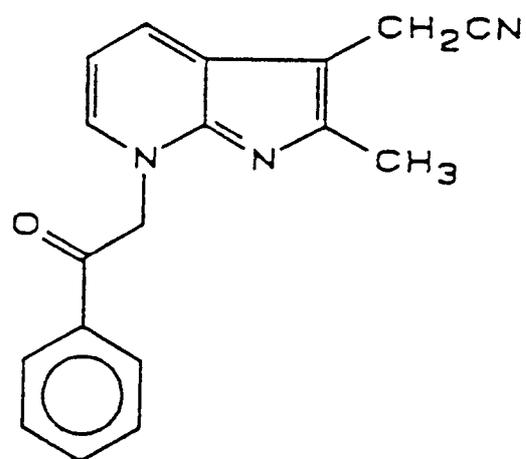
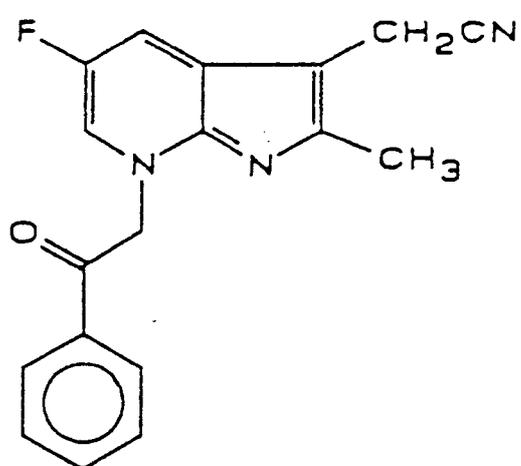
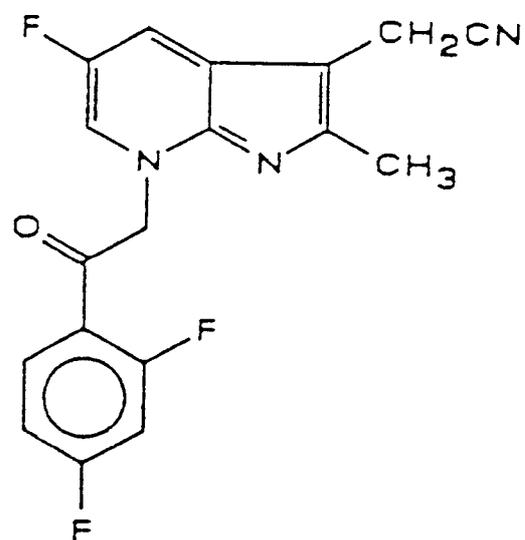
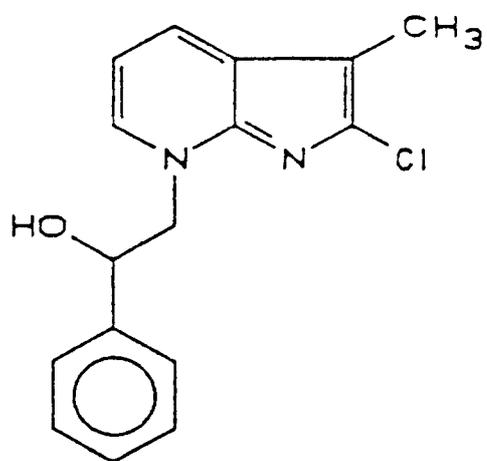
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u  
40 siitä, että R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat samat tai erilaisia ja ovat H, C<sub>1-6</sub>-  
alkyyli, -CN, halogeeni, -OR<sup>11</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub>-alkylimino,

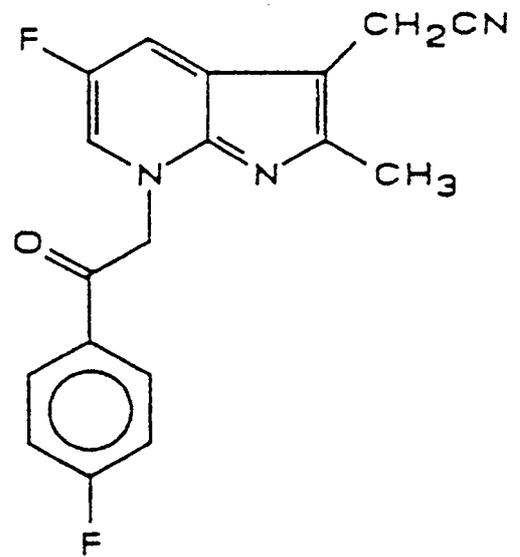
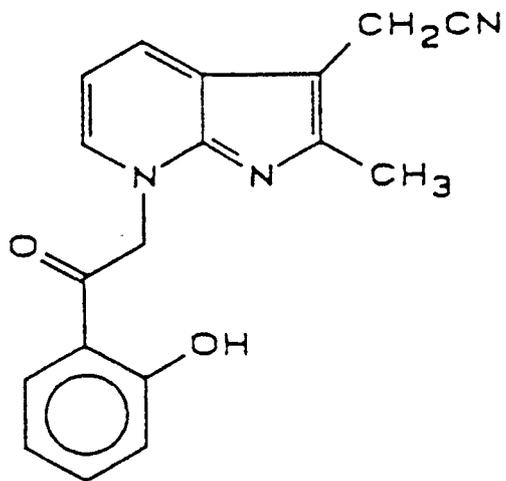
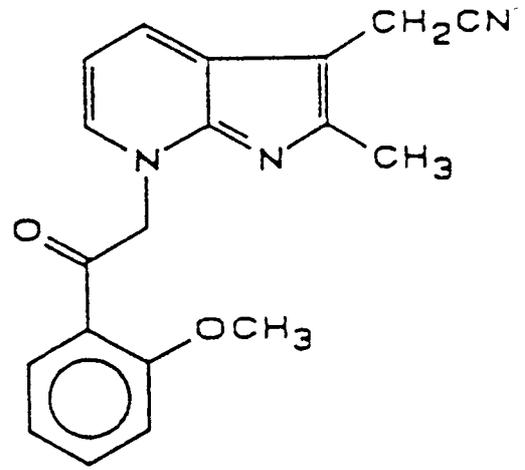
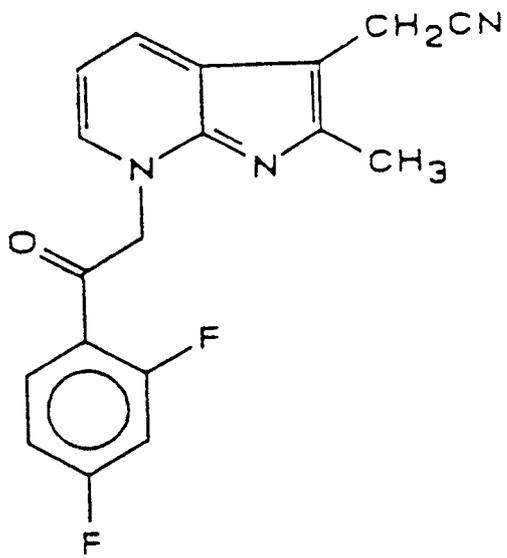
$C_{1-6}$ -dialkyyliamino,  $-SR^{12}$ ,  $-NHCOR^{13}$ ,  $-CF_3$  tai  $-COR^{15}$ , jossa  $R^{11}$  on H tai  $C_{1-6}$ -alkyyli,  $R^{12}$  on  $C_{1-6}$ -alkyyli,  $R^{13}$  on H tai  $C_{1-6}$ -alkyyli ja  $R^{15}$  on H,  $C_{1-6}$ -alkyyli, OH tai  $C_{1-6}$ -alkoksi.

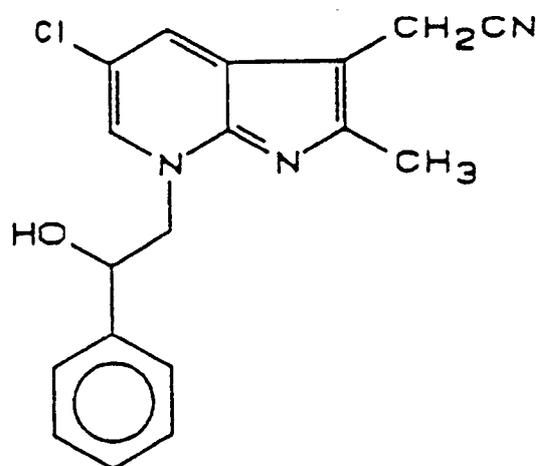
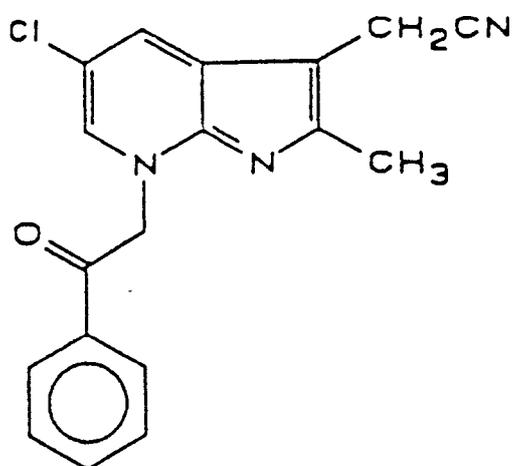
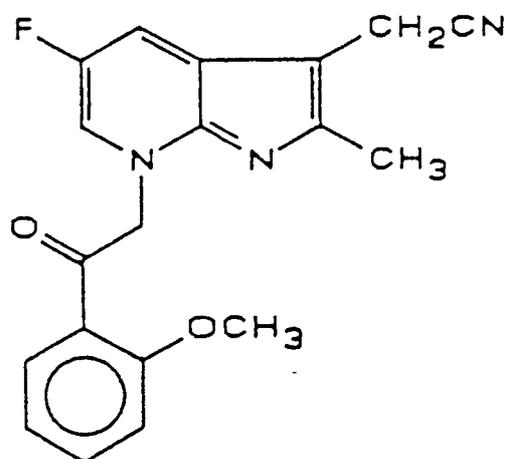
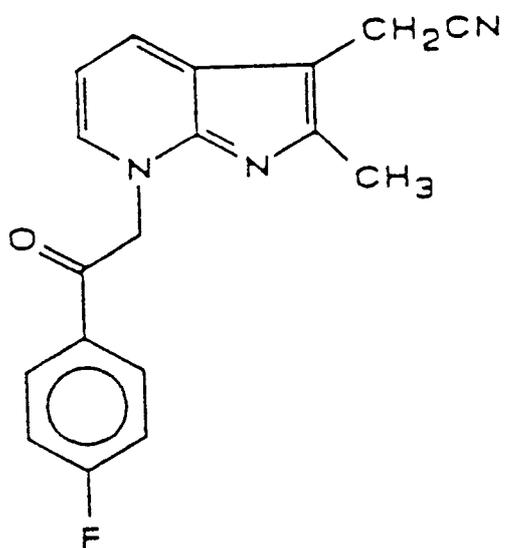
- 5 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X on patenttivaatimuksessa 2 määritelty,  $R^1$  on patenttivaatimuksessa 3 määritelty,  $R^2$  on patenttivaatimuksessa 4 määritelty,  $R^3$  on patenttivaatimuksessa 5 määritelty ja  $R^4$  ja  $R^5$  ovat patenttivaatimuksessa 6 määritellyt.
- 10 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X on  $-CO-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CH(OCH_3)-$ ,  $-CH(OC_2H_5)-$  tai  $-CH_2-$ .
- 15 9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että  $R^1$  on  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_2CH_3$ , Cl, Br tai fenyyli.
- 20 10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että  $R^2$  on H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH_2CN$ ,  $CH_2CONH_2$ , F, Cl, Br,  $-SCN$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2C\equiv CH$ ,  $CF_3$  tai  $CH_2NC$ .
- 25 11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että  $R^3$  on H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $(CH_2)_2CH_3$ ,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $NHC_2H_5$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $N(C_2H_5)_2$ , F, Cl, Br,  $SCH_3$ ,  $SC_2H_5$ ,  $S-CH_2CH_2-$   tai  $NHCOCH_3$ .
- 30 12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että  $R^4$  ja  $R^5$ , jotka ovat samat tai erilaisia, ovat H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH(CH_3)_2$ , F, Cl, Br, OH,  $OCH_3$ ,  $OC_2H_5$ ,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHCH_3$ ,  $NHC_2H_5$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $N(C_2H_5)_2$ ,  $SCH_3$  tai  $CF_3$ .
- 35 13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että X on patenttivaatimuksessa 8 määritelty,  $R^1$  on patenttivaatimuksessa 9 määritelty,  $R^2$  on patenttivaatimuksessa 10 määritelty,  $R^3$  on patenttivaatimuksessa 11 määritelty, ja  $R^4$  ja  $R^5$  ovat patenttivaatimuksessa 12 määritellyt.

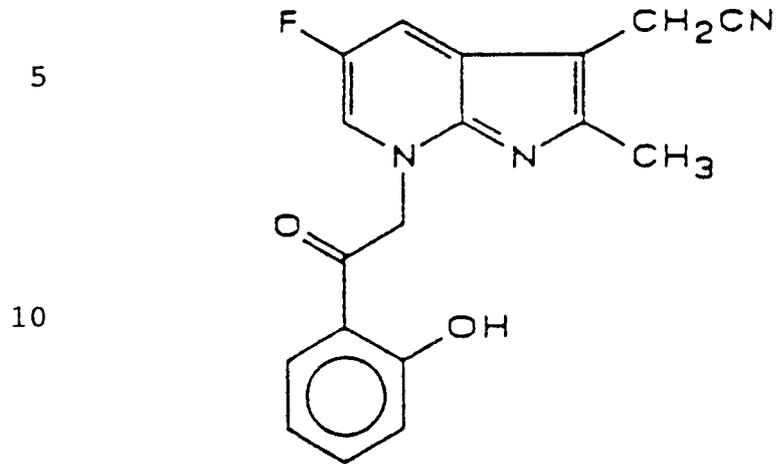
14. Yhdiste, jolla on jokin seuraavista kaavoista











15 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

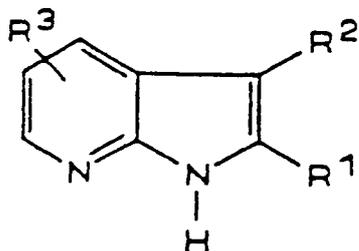
15. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää aktiivisena valmistusaineena minkä hyvänsä patenttivaatimuksista 1 - 14 mukaista yhdistettä.

20

16. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

A. kaavan (II) mukainen yhdiste

25

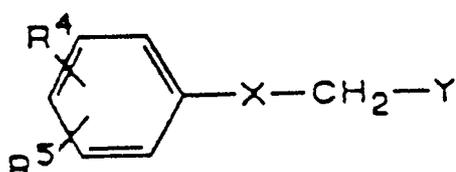


(II)

30

saatetaan reagoimaan kaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa

35



(III)

joissa kaavoissa X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja Y on poistuva ryhmä kuten halogenidi, tosyylioksi tai mesyylioksi;

5 B. kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja jossa X on CHOH, pelkistetään kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X on CO;

10 C. kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa R<sup>2</sup> on OH ja R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja X ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt,

kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> ja X ovat  
15 patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja jossa R<sup>2</sup> on -O(C<sub>1-6</sub>)-alkyyli, saatetaan reagoimaan dealkylointireagenssin kanssa;

D. kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja  
20 jossa X on -CHOR<sup>6</sup>, jossa R<sup>6</sup> on patenttivaatimuksessa määriteltä, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup> ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyt ja X on -CH(OH)-, jossa R<sup>6</sup> on patenttivaatimuksessa 1 määriteltä, saatetaan reagoimaan kaavan (IV) mukaisen yhdisteen kanssa

25



(IV)

jossa R<sup>6</sup> on patenttivaatimuksessa 1 määriteltä ja Z on reaktiivinen esteröity hydroksiryhmä;

30

E. kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> ovat patenttivaatimuksessa määritellyt, R<sup>4</sup> on OH 2-asemassa, ja R<sup>5</sup> on erilainen kuin R<sup>4</sup>, kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> ovat patenttivaatimuksessa 1  
35 määritellyt, R<sup>4</sup> on -O(C<sub>1-6</sub>)-alkyyli ja R<sup>5</sup> on erilainen kuin R<sup>4</sup>, saatetaan reagoimaan dealkylointireagenssin kanssa;

minkä jälkeen näin saatu kaavan (I) mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

---

---

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI \_\_\_\_\_

---

CH \_\_\_\_\_

---

DE \_\_\_\_\_

---

DK \_\_\_\_\_

---

FR \_\_\_\_\_

---

GB \_\_\_\_\_

---

NO \_\_\_\_\_

---

SE \_\_\_\_\_

---

US \_\_\_\_\_

---

---

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP \_\_\_\_\_

WO \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

J. Pharmacol 2 (1986) s. 43-46 (CA1106(1987)-27516)

J. Pharm. (Univ Karachi) 2 (1984): 2 s. 99-103 (CA1106(1987)-27516)

17.10.96

OP.

Allekirjoitus