

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 924768 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 924768

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D209/12
C07D209/18

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 21.10.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 21.10.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 26.04.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

25.10.1991 CH 3135/91

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gerspacher, Marc, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Sallmann, Alfred, Bottmingen, SVEITSI, (CH)

3 • Schurter, Rolf, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

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

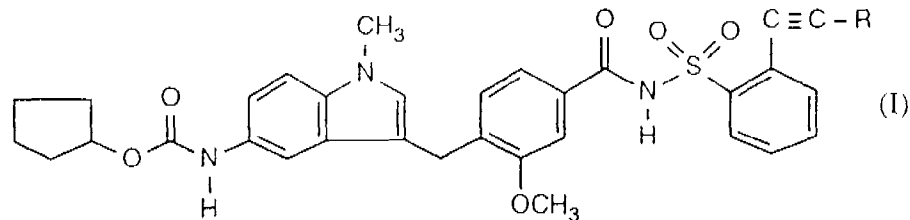
Asetyleeniyhdisteet

Acetylenföreningar

Asetyleeniyhdisteet

Keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä,

5



10

joissa R tarkoittaa vetyä tai C₁-C₇-alkyyliä tai joissa R tarkoittaa rakenneosaa -alk-R₁, jolloin alk tarkoittaa C₁-C₇-alkyleeniä, C₂-C₇-alkylideeniä tai C₃-C₆-sykloalkyli-
 15 deeniä ja R₁ tarkoittaa hydroksia, C₁-C₇-alkoksia, fenyyli-C₁-C₇-alkoksia tai C₂-C₇-alkanoyylioksia, vapaassa muodossa tai suolan muodossa, menetelmää niiden valmistamiseksi, niiden käyttöä sekä farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät jonkin kaavan I mukaisen yhdisteen va-
 20 paassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloja ovat erityisesti farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat, esim. happoaddi-
 25 tiosuolat, jotka muodostetaan esimerkiksi vahvojen, epäorgaanisten happojen, kuten mineraalihappojen, esim. rikkihapon, fosforihapon tai halogeenivetyhapon, vahvojen, orgaanisten karboksyylihappojen, kuten alempialkaanikar-
 boksyylihappojen, esim. etikkahapon, mahdollisesti tyydyttymättömien dikarboksyylihappojen, esim. maloni-, ma-
 30 leiini- tai fumaarihapon, tai hydroksikarboksyylihappojen, esim. viini- tai sitruunahapon, tai sulfonihappojen, kuten alempialkaani- tai mahdollisesti substituoitujen bentseenisulfonihappojen, esim. metaani- tai p-tolueeni-
 35 sulfonihapon, kanssa, tai suolat emästen kanssa, kuten vastaavat alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuolat, esim. natrium-, kalium- tai magnesiumsuolat, farmaseuttisesti käyttökelpoiset siirtymämetallisuolat, kuten sink-

ki- tai kuparisuolat, tai suolat ammoniakkin tai orgaanisten amiinien, kuten syklisten amiinien, esim. mono-, di- tai trialempialkyyliamiinien, kuten hydroksialempialkyyliamiinien, esim. mono-, di- tai trihydroksialempialkyyliamiinien, hydroksialempialkyylialempialkyyliamiinien tai polyhydroksialempialkyyliamiinien, kanssa. Syklisiä amiineja ovat esim. morfoliini, tiomorfoliini, piperidiini tai pyrrolidiini. Monoalempialkyyliamiineina kysymykseen tulevat esimerkiksi etyyli- tai tert.-butyyliamiini, dialempialkyyliamiineina esimerkiksi dietyyli- ja di-isopropyyliamiini ja trialempialkyyliamiineina esimerkiksi trimetyyli- ja trietyyliamiini. Vastaavia hydroksialempialkyyliamiineja ovat esim. mono-, di- ja trietanoliamiini, hydroksialempialkyylialempialkyyliamiineja ovat esim. N,N-dimetyyliamino- ja N,N-dietyyliaminoetanoli, polyhydroksialempialkyyliamiininä kysymykseen tulee esim. glukosiini. Keksinnön piiriin kuuluvat myös farmaseuttiseen käyttöön soveltumattomat suolat, koska niitä voidaan käyttää esimerkiksi kaavan I mukaisten vapaiden yhdisteiden sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen eristämiseksi tai puhdistamiseksi.

Edellä esitetyssä ja jäljempänä seuraavassa käsitteellä "alempi" merkityillä tähteillä ja yhdisteillä tarkoitetaan sellaisia, jotka sisältävät korkeintaan 7, ennen kaikkea korkeintaan 4 C-atomia, ellei toisin mainita.

C₁-C₇-alkyyli on esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, sek.-butyyli, tert.-butyyli tai vastaava pentyyli-, heksyyli- tai heptyylitähde. C₁-C₅-alkyyli on edullinen.

C₁-C₇-alkyleeni on suoraketjuinen tai haarautunut ja tarkoittaa erityisesti metyleeniä, etyleeniä, 1,2- tai 1,3-propyleeniä, 1,2-, 1,3-, 1,4- tai 2,3-butyleeniä, 2-metyyli-1,2- tai 1,3-propyleeniä tai 2,2-dimetyyli-1,2- tai -1,3-propyleeniä. C₁-C₈-alkyleeni on edullinen.

C₂-C₇-alkylideeni on esim. etylideeni, 1,1- tai 1,2-propylideeni, 1,1- tai 2,2-butylideeni, 1,1- tai 2,2- tai 3,3-pentylideeni, 2-metyyli-1,1- tai -3,3-butylideeni, 2-metyyli-1,1- tai -3,3-pentylideeni.

5

C₃-C₆-sykloalkylideeni on esim. syklopropylideeni, syklobutylideeni, syklopentylideeni tai sykloheksylideeni. Syklopentylideeni ja sykloheksylideeni ovat edullisia.

10 C₁-C₇-alkoksi on esim. metoksi, etoksi, n-propyylioksi, isopropyylioksi, n-butylioksi, isobutylioksi, sek.-butyylioksi, tert.-butyylioksi tai vastaava pentyylioksi, heksyylioksi tai heptylioksi. C₁-C₄-alkoksi on edullinen.

15 Fenyyli-C₁-C₇-alkoksi on erityisesti fenyyli-C₁-C₄-alkoksi ja tarkoittaa mieluummin bentsyylioksia tai 1- tai 2-fen-etoksia.

20 C₂-C₇-alkanoyylioksi on esim. asetyyli-, propionyyli-, butyryyli-, isobutyryyli- tai pivaloyylioksi. C₂-C₅-alkanoyylioksi on edullinen.

25 Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat omaavat esimerkiksi arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, erityisesti niillä on merkittävä antagonistinen vaikutus leukotrieeneihin.

30 Niinpä esim. in vitro konsentraatiolla, joka on noin 0,001 - noin 1 µmoolia/l, ne estävät leukotrieeni D₄:llä (LTD₄) indusoidun sileän lihaksen supistuksen. Tämä LTD₄-antagonismina esiintuleva vaikutus voidaan kokeellisesti todistaa esim. siten, että segmenteissä, jotka saadaan 300-400 g painavien marsujen suolesta ja joita inkuboidaan tyrodi-liuoselinkylvyssä 38 °C:ssa ja kaasutetaan
35 seoksella, jossa on 95 % happea ja 5 % hiilidioksidia, ja kuormitus on 1 g, aiheutetaan synteettisellä leukotrieeni D₄:llä (kaliumsuolan muodossa) supistukset ja nämä rekis-

teröidään isotonisesti. Testattavalla aineella saatava supistuksen estyminen mitataan kaksi minuuttia kestäneen esi-inkuboinnin jälkeen IC_{50} -arvolla, jolloin IC_{50} tarkoittaa kulloinkin konsentraatiota, jossa testattavien supistusten määrä on vähentynyt 50 %:lla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat ovat myös in vivo merkittävän tehokkaita. Niinpä voidaan esim. keuhkosupistusten standarditestissä marsuilla annostamalla aerosoliliuosta, joka sisältää noin 0,00001 - noin 1 painoprosenttia testattavaa yhdistettä, havaita selvä LTD_4 -antagonistinen vaikutus. Tässä testimallissa nukutetaan 400-700 g painavat urosmarsut intraperitoneaalisesti 1,4 g/kg:n annoksella uretaania ja kaulalaskimoon viedään polyetyleenikanyyli. Toinen polyetyleenikanyyli laitetaan henkitorveen. Ruokatorveen viedyn kanyylin, johon on liitetty Statham-paine-transduktori, avulla lääke annetaan ruokatorveen. Eläin laitetaan ilmatiiviiseen suljettavaan pleksilasihäkkiin, johon on yhdistetty Fleischen'n putki nro 000 ja Validyne-Transducer MP 45-1. Tällä järjestelmällä mitataan virtaus. Koe-eläinten kirurgisen preparoinnin jälkeen odotetaan tietty aika, jotta keuhkotoiminnot voivat stabiloitua. Sen jälkeen testattava aine annostetaan seuraavan ohjelman mukaisesti. Koe-eläimet altistetaan minuutin ajaksi testattavan aineen yksiprosenttiselle (paino/tilavuus) aerosoliliuokselle tai tislatusalle vedelle (kontrolli). Kaikilla testattavilla yhdisteillä, jotka annostetaan inhalaatiolla, käytetään Monaghan-Ultraschall-suihkelaitetta (Modell 670), jonka hiukkaskoko on välillä 1 ja 8 mikronia, keskiarvon ollessa 3 mikronia. Vesipitoiset liuokset tai DMSO/vesi-seokset valmistetaan kulloinkin juuri ennen annostusta ja viedään suihkelaitteen kammiin "on-stream drug"-putkella. Tuotettu suihkesumu annostetaan koe-eläimille lasikammiolla, jonka sisältö on 65 ml ja joka on kytketty kanyylillä henkitorveen. Sen jälkeen kun käsittelyaika on kulunut, annostetaan toisel-

la Monaghan-Ultraschall-suihkelaiteella (Modell 670) ja samanlaisella lasikammiolla LTD₄:ää (0,3 µg/ml) 2 minuutin ajan. Kimmovastuksen väheneminen 3. minuutilla LTD₄-anostuksen jälkeen luetaan ja kolmen eläimen keskiarvoa verrataan kolmen kontrollin keskiarvoon ja kimmovastuksen prosentuaalinen estyminen (esto-%) lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$\text{esto-\%} = 100 - \frac{(100 - \text{kimmovastus valmisteella}) \cdot 100}{(100 - \text{kimmovastus kontrollilla})}$$

Kun tutkitaan erilaisia aktiiviainekonsentraatioita, prosentuaalinen esto lasketaan jokaiselle konsentraatiolle ja "log konsentraatio" laitetaan abskissalle ja sitä vastaava "prosentuaalinen esto" ordinaatalle. Sen jälkeen IC₅₀ lasketaan lineaarisella regressioanalyysillä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä havaitaan myös loistava vaikutus W.H.Anderson'in et al.:n julkaisussa Br.J.Pharmacol. 78 (1983) 67 kuvaamassa in vivo-testissä, jossa nukutetuille, keinotekoisesti hengittävälle marsuille indusoidaan muna-albumiiniantigeenillä leukotrieenistä riippuva keuhkoputken kouristus.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisilla suoloilla on edelleen spesifisenä ja terapeuttisesti hyvin merkittävänä etuna odottamattoman korkea vaikutusaktiivisuus sekä suhteellisen pitkä vaikutusaika.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja voidaan ennen muuta käyttää sellaisessa terapeuttisessa hoidossa, jossa leukotrieenien vaikutus johtaa sairaustiloihin, joita yhdisteet lievittävät tai parantavat. Leukotrieenit näyttelevät tärkeätä roolia, mm. allergisten ja tulehduksellisten prosessien muodostumisessa. Tästä johtuen kaavan I mukaisia yhdis-

- teitä ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja käytetään esim. aktiivinaeineina antiallergisissa aineissa, joita käytetään esim. allergisten olotilojen ja sairauksien, kuten erityisesti astman, mutta myös heinänuhan
- 5 sekä obstruktiivisten keuhkosairauksien hoitamiseksi. Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja voidaan käyttää esim. keuhkojen tai muiden elinten tulehdussairauksien hoitamiseksi, kuten rakkulamaisen fibroosin ja herkistymäkeuhkon (Adult
- 10 Respiratory Distress Syndrome) hoitamiseksi mutta myös esim. paksunsuolen haavauman (Colitis ulcerosa) ja Crohn-taudin, septisen shokin ja silmien tulehdussairauksien hoitamiseksi.
- 15 Keksinnön kohteena on näin ollen kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen käyttö vastaavien lääkeaineiden valmistamiseksi. Näin ollen keksinnön piiriin kuuluu aktiivinaineiden ammattimainen valmistus.
- 20 Erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa vetyä tai C_1-C_5 -alkyyliä tai joissa R tarkoittaa rakenneosaa $-alk-R_1$, jossa alk tarkoittaa C_1-C_5 -alkyleeniä, C_2-C_7 -alkylideeniä tai C_3-C_6 -sykloalkylideeniä ja R_1 tarkoittaa hydroksia, C_1-C_4 -alkoksia, fenyyli- C_1-C_4 -alkoksia tai C_2-C_7 -alkanoyylioksia, vapaassa muodossa tai suolan muodossa.
- 25 Erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa vetyä tai C_1-C_4 -alkyyliä tai joissa R tarkoittaa rakenneosaa $-alk-R_1$, jossa alk tarkoittaa C_1-C_4 -alkyleeniä tai C_2-C_5 -alkylideeniä ja R_1 tarkoittaa hydroksia, C_1-C_4 -alkoksia tai C_2-C_5 -alkanoyylioksia, vapaassa muodossa tai suolan muodossa.
- 30
- 35

Erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa vetyä tai C_1 - C_3 -alkyyliä, kuten n-propyyliä, vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

- 5 Erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa rakenneosaa $-alk-R_1$, jossa alk tarkoittaa C_1 - C_4 -alkyleeniä, kuten 1,3-propyleeniä, tai C_2 - C_5 -alkylideeniä, kuten etylideeniä tai 2,2-propylideeniä, ja R_1 tarkoittaa hydroksia, vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

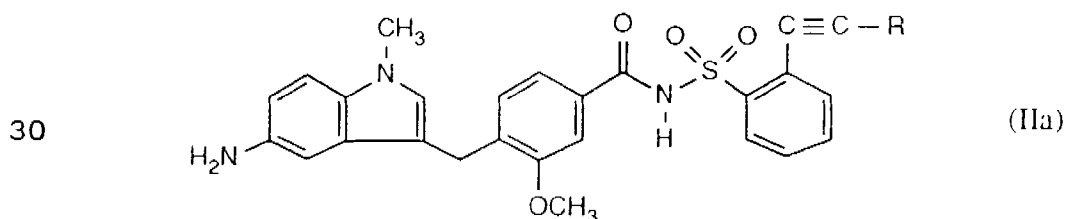
Erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa rakenneosaa $-alk-R_1$, jossa alk tarkoittaa 1,3-propyleeniä, etylideeniä, 2,2-propylideeniä ja R_1 tarkoittaa hydroksia, vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

Nimenomaan edullisia ovat keksinnön puitteissa esimerkeissä mainitut, kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat.

Keksinnön kohteena on myös menetelmät kaavan I mukaisten yhdisteiden tai niiden suolojen valmistamiseksi, joille menetelmille on tunnusomaista, että

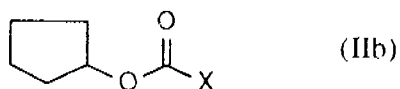
25

a) yhdiste, jonka kaava IIa on



tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan IIb mukaisen yhdisteen kanssa

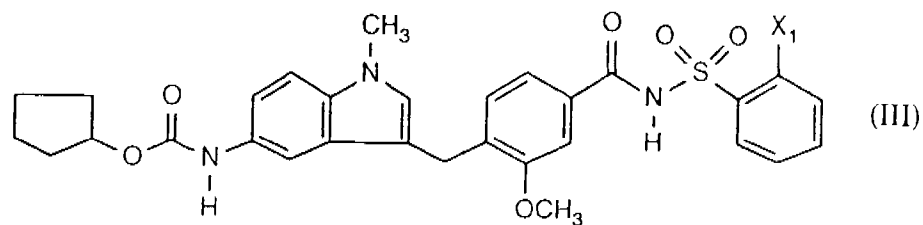
35



jossa X on nukleofuuginen poistuva ryhmä, lohkaisemalla yhdiste H-X pois, tai

b) yhdisteessä, jonka kaava III on

5



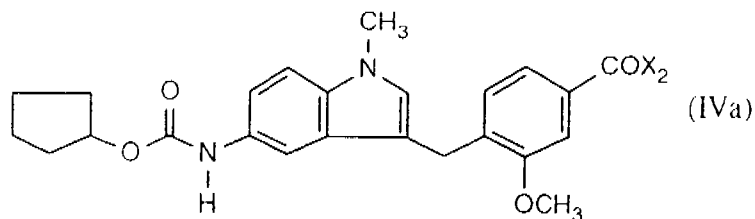
10

jossa X_1 tarkoittaa tähteeksi $-C\equiv C-R$ muutettavissa olevaa ryhmää, tai sen suolassa X_1 muutetaan tähteeksi $-C\equiv C-R$, tai

15

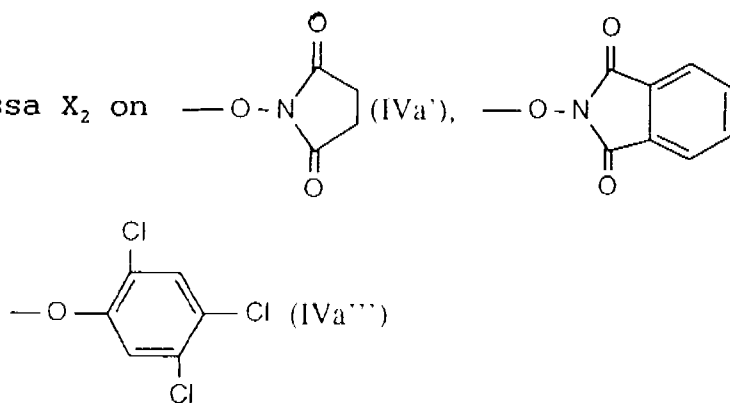
c) yhdiste, jonka kaava IVa on

20



jossa X_2 on $—O-N$ (IVa'), $—O-N$ (IVa'') tai

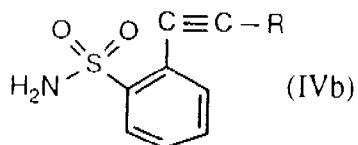
25



30

saatetaan reagoimaan kaavan IVb mukaisen yhdisteen

35



tai sen suolan kanssa,
 ja kulloinkin haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai menetelmän mukaisesti saatavissa oleva kaavan I mukainen,
 5 vapaa yhdiste muutetaan suolaksi tai menetelmän mukaisesti saatavissa oleva kaavan I mukaisen yhdisteen suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi tai toiseksi suolaksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola eristetään.

10

Edellä ja jäljempänä kuvatut reaktiot suoritetaan ilman liuotinta tai laimennusainetta tai tavallisesti sopivan liuottimen tai laimennusaineen tai näiden seoksen läsnäollessa, jolloin tarpeen mukaan työskennellään jäähdyttämisen, huoneen lämpötilassa tai kuumentamisen, esim. lämpötila-
 15 alueella, joka on noin -80 °C:sta reaktioväliaineen kiehumispisteeseen, mieluummin noin -20 °C:sta noin +150 °C:seen, tarvittaessa suljetussa astiassa, paineessa, inerttikaasuatmosfäärissä ja/tai vedettömissä olosuhteissa. Erityisen edulliset reaktio-olosuhteet voidaan löytää
 20 esimerkeistä.

Edellä ja jäljempänä esitetty lähtöaine, jota käytetään kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi, on tunnettu tai se voidaan valmistaa sinänsä
 25 tunnetuilla menetelmillä, esim. jäljempänä kuvatuilla menetelmätavoilla.

Edellä ja jäljempänä esitettyjen lähtöaineiden suolat muodostetaan samalla tavalla kuin edellä esitettiin kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloille.
 30

Nukleofuugisia poistuvia ryhmiä X ovat esimerkiksi esteröity hydroksi tai syklopentyylioksikarbonyylioksi.

35

Tähteeksi $-C\equiv C-R$ muutettavissa oleva ryhmä X_1 tarkoittaa erityisesti halogeenia, X_1 tarkoittaa myös kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa R on vety, kaavan $-C\equiv C-Z$ mukaista ryhmää, jossa Z tarkoittaa esim. silyylitähdettä.

Menetelmämuunnos a):

Esteröity hydroksi X on erityisesti mineraalihapolla esteröity hydroksi, ennen muuta halogeeni. Mieluimmin X on halogeeni, kuten kloori, bromi tai jodi. Erityisen edullinen poistuva ryhmä X on syklopentyylioksikarbonyylioksi.

Kaavan IIa mukaisen yhdisteen tai sen suolan reaktio kaavan IIb mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan tavalliseen tapaan esim. jäädyttäen, huoneen lämpötilassa tai kuumentaen, mahdollisesti inertin liuottimen tai laimennusaineen tai näiden seoksen läsnäollessa, mahdollisesti mukana käytetään emäksistä ainetta, ja/tai työskennellään inerttikaasuatmosfäärissä.

Inertteinä liuottimina tai laimennusaineina voidaan mainita esimerkiksi sykliset eetterit, aromaattiset hiilivedyt, N,N-dialempialkyylialempialkaanihappoamidit, fosforihappoalempialkyyliamidit, dialempialkyyliulfoksidit, sykliset amiinit ja erityisesti mahdollisesti halogenoidut hiilivedyt, esimerkiksi tetrahydrofuraani, dioksaani, bentseeni, tolueeni, ksyleeni, N,N-dimetyyliformamidi, heksametyylifosforihappotriamidi, dimetyyliulfoksidi, pyridiini, N-metyylimorfoliini ja erityisesti heksaani ja di- ja trikloorimetaani.

Sopivia emäksisiä aineita ovat esim. alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidit, -hydridit, -amidit, -alempialkanolaatit, -karbonaatit, -dialempialkyyliamidit tai -alempialkyylisilyyliamidit, alempialkyyliamiinit, mahdollisesti N-alempialkyyloidut sykloalkyyliamiinit,

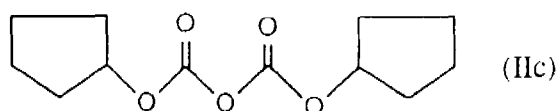
emäksiset heterosyklit, ammoniumhydroksidit sekä karbo-
sykliset amiinit. Esimerkkeinä mainittakoon natriumhyd-
roksidi, -hydridi, -amidi, -metanolaatti, kalium-tert.-
butanolaatti, -karbonaatti, litiumdi-isopropyyliamidi,
5 kalium-bis(trimetyylisilyyli)amidi, kalsiumhydridi, tri-
etyyliamiini, sykloheksyyliamiini, N-sykloheksyyli-N,N-
dimetyyliamiini, pyridiini, N-metyylimorfoliini, bentsyy-
litrimeyliammoniumhydroksidi sekä 1,8-diatsabisyklo-
[5.4.0]undek-7-eeni (DBU).

10

Menetelmämuunnoksen a) eräässä edullisessa suoritustu-
dossa kaavan IIa mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan
huoneen lämpötilassa typpi- tai argonatmosfäärissä, ha-
logenoidussa hiilivedyissä, mieluummin dikloorimetaanissa,
15 ja emäksisen heterosyklin, mieluummin N-metyylimorfolii-
nin, läsnäollessa kaavan IIb mukaisen yhdisteen kanssa,
jossa X on halogeeni, mieluummin kloori.

20

Tämän menetelmämuunnoksen erityisen edullisessa suori-
tusmuodossa kyseessä oleva, kaavan IIa mukainen yhdiste
saatetaan reagoimaan kaavan IIc mukaisen yhdisteen kanssa



25

(disyklopentyylidikarbonaatti). Tällöin saadaan edullisia
tuloksia, esim. korkeampia saantoja, verrattaessa muiden
kaavan IIb mukaisten yhdisteiden, esimerkiksi sellaisten,
joissa X on halogeeni, kuten kloori, käyttöön.

30

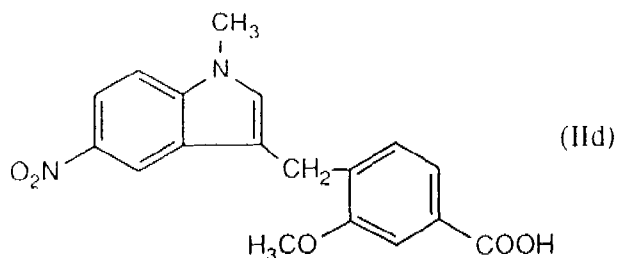
Kaavan IIc mukainen yhdiste on uusi ja kuuluu myös kek-
sinnön piiriin samoin kuin menetelmä sen valmistamiseksi
sekä sen käyttö, esimerkiksi asylointiaineena syklopen-
tyylioksikarbonylin liittämiseksi.

35

Kaavan IIa mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan
valmistaa esimerkiksi seuraavalla tavalla:

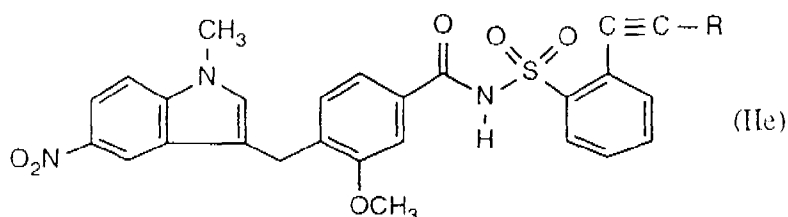
Lähdetään esim. kaavan IId mukaisesta 5-nitroindoliyhdisteen esteristä

5



- 10 (katso EP 199543), hydrolysoidaan tämä esteri vapaaksi, kaavan IId mukaiseksi karboksyylihapoksi, esimerkiksi emäksen tai hapon läsnäollessa, karboksiryhmä aktivoidaan ja muodostunut yhdiste saatetaan reagoimaan menetelmä-
- 15 edellä) mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa kaavan IIE mukaiseksi yhdisteeksi

20



- 25 Tämä pelkistetään vastaavaksi kaavan IIa mukaiseksi aminoyhdisteeksi, jolloin pelkistysaineena käytetään esimerkiksi tina(II)halogenidia, kuten tina(II)kloridia.

- Edellä esitetty reaktiokaavio kaavan IIa tai I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi lähtemällä kaavan IId mukaisista yhdisteistä kaavan IIE kautta, muodostaa myös osan tätä keksintöä.

- Esimerkeissä on lähemmin esitetty tällaiset menetelmät kaavan IIa mukaisten lähtöaineiden ja niiden esivaiheiden valmistamiseksi.

35

Kaavan IIb mukaiset yhdisteet, joissa X on eri kuin syklo-pentyylioksikarbonyylioksi, ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa kuten tunnettut yhdisteet.

- 5 Kaavan IIc mukaisen lähtöaineen valmistus tapahtuu saat-tamalla halogeenimuurahaishapposyklopentyyliesteri, kuten kloorimuurahaishapposyklopentyyliesteri, reagoimaan amii-nin, kuten trialkyyliamiinin, esim. N,N-dimetyyli-N-okta-dekyyliamiinin, läsnäollessa käyttäen mukana epäorgaanis-
10 ta emästä, kuten alkalimetallihydroksidia, esim. natrium-hydroksidia. Tällöin työskennellään mieluummin inertissä, t.s. reaktioon osallistumattomassa liuottimessa.

Menetelmämuunnos b):

- 15 X_1 tarkoittaa ensi sijassa halogeenia, mieluummin jodia.

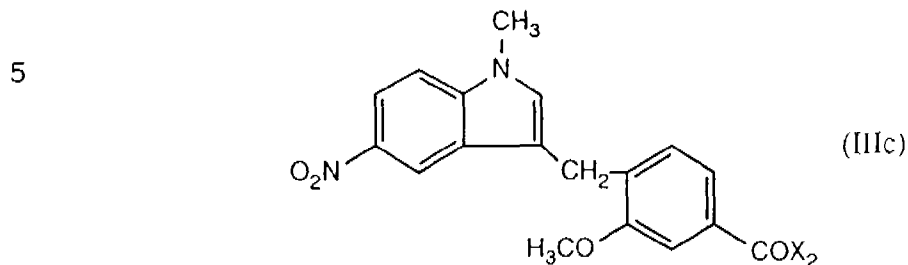
Vastaavat kaavan III mukaiset yhdisteet saatetaan reagoi-maan kaavan $H-C\equiv C-R$ (IIIa) mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin edullisesti lisätään Cu(I)halogenidia, erityises-ti Cu(I)jodidia, ja työskennellään katalyyttisen aineen,
20 kuten bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)dihalogenidin, kuten -dikloridin, läsnäollessa. Erityisesti mukana käy-tetään lisäksi jotain edellä tai jäljempänä mainittua emästä, esim. trietyyliamiinia.

- 25 Silyyli-tähde Z tarkoittaa esimerkiksi trialempialkyyli-silyyliä, kuten trimetyylisilyyliä.

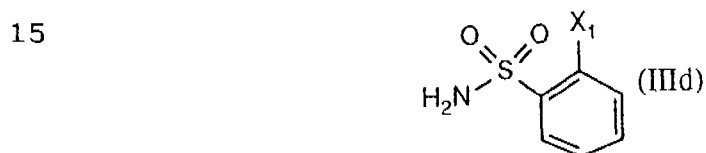
Kun X_1 tarkoittaa kaavan $-C\equiv C-Z$ mukaista ryhmää, vastaa-vat kaavan III mukaiset yhdisteet käsitellään esimerkiksi epäorgaanisella emäksellä, kuten alkalimetalli-, esim.
30 natriumhydroksidilla ja lopuksi reaktioseos hydrolysoi-daan hapolla, kuten suolahapolla. Tällöin saadaan kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa vetyä.

- 35 Kaavan III mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan saada esim. siten, että kaavan II d mukainen yhdiste (kat-

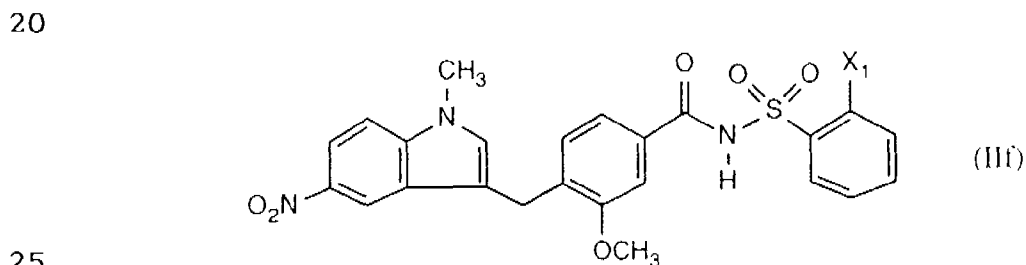
so edellä) sinänsä tunnetulla tavalla [vrt. menetelmämuunnos c)] muutetaan kaavan IIIc mukaiseksi yhdisteeksi



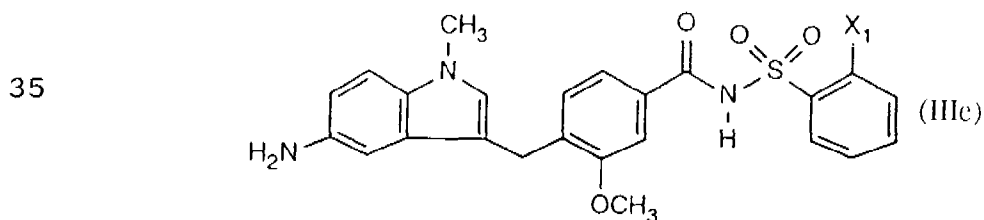
10 jossa X_2 tarkoittaa ryhmää (IVa'), ryhmää (IVa'') tai ryhmää (IVa'''), ja tämä yhdiste menetelmämuunnoksen c) mukaisesti saatetaan reagoimaan kaavan IIId mukaisen yhdisteen kanssa



kaavan IIIf mukaisen yhdisteen



saamiseksi. Seuraavassa reaktiovaiheessa tapahtuu nitroryhmän pelkistäminen aminoryhmäksi alan ammattimiehen tuntemalla tavalla, esim. hydraamalla katalyyttisesti hydrauskatalyytin, kuten palladium/hiili- tai Raney-nikkeli-katalyytin, läsnäollessa. Tämä johtaa kaavan IIIe mukaiseen yhdisteeseen

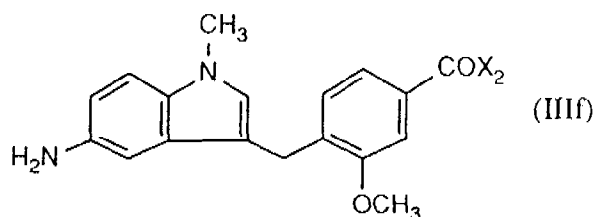


joka lopuksi menetelmämuunnoksen a) mukaisesti saatetaan reagoimaan kaavan IIb mukaisen yhdisteen (katso edellä), erityisesti kaavan IIc mukaisen yhdisteen (katso edellä) kanssa.

5

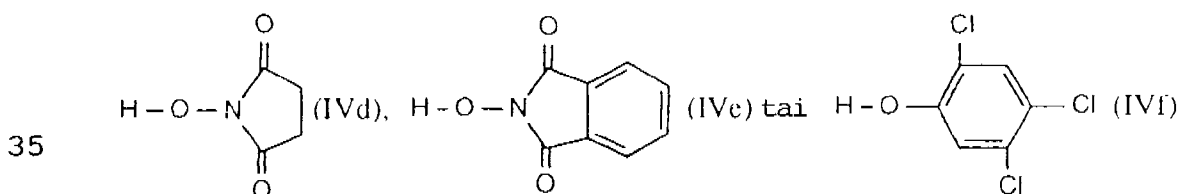
Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan III mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi esim. myös ensin kaavan IIIC mukaisessa yhdisteessä, jossa X_2 tarkoittaa ryhmää (IVa'), ryhmää (IVa'') tai ryhmää (IVa'''), nitroryhmä pelkistää amino-ryhmäksi alan ammattimiehen hyvin tuntemalla tavalla, esim. hydraamalla katalyyttisesti hydrauskatalyyttin, kuten palladium/hiili- tai Raney-nikkeli-katalyyttin, läsnäollessa ja näin saatavissa oleva, kaavan IIIf mukainen karboksijohdannainen

15



20 saatetaan reagoimaan kaavan IIb mukaisen yhdisteen (katso edellä), erityisesti kaavan IIc mukaisen yhdisteen (katso edellä) kanssa menetelmämuunnoksen a) mukaisesti. Tällä tavalla muodostunut kaavan IVa mukainen yhdiste (katso edellä) saatetaan menetelmämuunnoksen c) mukaisesti
 25 reagoimaan kaavan IIId mukaisen yhdisteen tai sen suolan kanssa.

Karboksiryhmän aktivointi kaavan IIId mukaisissa yhdisteissä - kaavan IIIC mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi - tapahtuu mieluummin kondensatioaineen läsnäollessa, esim. reaktiolla vastaavan hydroksiyhdisteen, esim.



5 kanssa. Kondensaatioaineina kysymykseen tulevat esimerkiksi karbodi-imidi, kuten dietyyli- tai disykloheksyyli-karbodi-imidi tai mikäli reaktio suoritetaan 2,4,5-tri-kloorifenolilla, lisäksi käytetään emästä, kuten dialempialkyyliaminopyridiiniä, esim. dimetyyliaminopyridiiniä.

10 Reaktio suoritetaan mieluummin eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, halogenoiduissa hiilivedyissä, kuten kloroformissa tai hiilitetrakloridissa, myös estereissä, kuten etyyliasetaatissa, tai amideissa, kuten dimetyyliformamidissa.

15 Edullisessa menetelmämuunnoksessa voidaan kaavan IIIC mukaisen yhdisteen pelkistäminen ja reaktio kaavan IIC mukaisen yhdisteen kanssa suorittaa yksiastiamenetelmänä, t.s. ilman, että kaavan IIIf mukainen välituote eristetään.

20 Esimerkeissä on lähemmin esitetty tällainen menetelmä kaavan III mukaisten lähtöaineiden ja niiden esivaiheiden valmistamiseksi.

25 Keksinnön kohteena ovat myös edellä esitetyt reaktiokaaviot kaavan III tai I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa lähdetään kaavan IID mukaisista yhdisteistä ja reaktiot etenevät kaavojen IIIC, IIIf ja IIIE mukaisen yhdisteiden kautta tai vaihtoehtoisesti lähdetään kaavan IIIC mukaisesta yhdisteestä ja reaktio etenee kaavan IIIf ja/tai IVa mukaisten yhdisteiden kautta.

30 Kaavan IIIa mukainen lähtöaine on tunnettu tai se voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Lähinnä voidaan käyttää suoritusesimerkkejä.

Menetelmämuunnos c):

Reaktio menetelmämuunnoksen c) mukaisesti tapahtuu mieluimmin jonkin edellä mainitun emäksen, erityisesti DBU:n, läsnäollessa.

5

Reaktio suoritetaan mieluimmin eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa tai dioksaanissa, halogenoiduissa hiilivedyissä, kuten kloroformissa tai hiilitetrakloridissa, myös estereissä, kuten etyyliasetaatissa, tai amideissa, kuten dimetyyliformamidissa.

10

Kaavan IVa mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan valmistaa esimerkiksi seuraavalla tavalla:

15

Lähdetään kaavan IIIc mukaisesta yhdisteestä (katso edellä) ja pelkistetään siinä nitroryhmä aminoryhmäksi alan ammattimiehen hyvin tuntemalla tavalla, esim. hydraamalla katalyyttisesti hydrauskatalyytin, kuten palladium/hiili- tai Raney-nikkeli-katalyytin, läsnäollessa.

20

Seuraavassa reaktiovaiheessa näin saatavissa oleva, kaavan IIIf mukainen yhdiste (katso edellä) muutetaan kaavan IIb mukaisella yhdisteellä, erityisesti kaavan IIc mukaisella yhdisteellä, menetelmämuunnoksen a) mukaisesti kyseessä olevaksi, kaavan IVa mukaiseksi yhdisteeksi.

25

5-nitroindolilyhdisteen pelkistäminen sekä reaktio kaavan IIc mukaisen yhdisteen kanssa voidaan suorittaa edullisesti yksiastiamenetelmällä t.s. ilman, että kaavan IIIf mukaista yhdistettä eristetään.

30

Keksintö koskee myös edellä esitetyillä menetelmämuunnoksilla saatavissa olevia, uusia yhdisteitä.

35

Keksinnön mukaisesti tai toisella tavalla saatavissa oleva, kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola voidaan siinänsä tunnetulla tavalla muuttaa toiseksi, kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on hydroksi, voidaan sinänsä tunnetulla tavalla asyloida sellaisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_1 on C_2 - C_7 -alkanoyylioksi, esimerkiksi menetelmämuunnoksessa c) kuvatun metodin mukaisesti, esim. reaktiolla vastaavan karboksyyli-

5 hapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa. Tällaisia reaktiokykyisiä johdannaisia ovat esimerkiksi anhydridit, mukaan lukien seka-anhydridit, kuten happohalogenidi, esim. -kloridi, tai anhydridit muurahaishappoesterin, aktivoitujen karboksyylihappoestereiden, kuten sy-

10 aanimetyyli-, (4)-nitrofenyyli-, polyhalogeenifenyyli-, esim. trikloorifenyyliesterin, kanssa. Reaktio karboksyylihapon tai sen suolan kanssa tapahtuu vettä poislohkaisevissa olosuhteissa, esim. reaktiovettä atseotrooppisesti poistamalla, tai käsittelemällä sopivalla kondensaa-

15 tioaineella, esim. N,N' -disykloheksyylikarbodiimidillä. Reaktio reaktiokykyisen happojohdannaisen kanssa suoritetaan edullisesti emäksen läsnäollessa.

20 Käsittelemällä vahvoilla emäksillä, kuten alkalimetallihydroksideilla, esim. litiumhydroksidilla, voidaan $R_1 = C_2$ - C_7 -alkanoyylioksi hydrolysoida ryhmäksi $R_1 = OH$.

Kun R_1 tarkoittaa hydroksia, se voidaan sinänsä tunnetulla tavalla eetteröidä sellaisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa R_1 tarkoittaa C_1 - C_7 -alkoksia tai fenyyli- C_1 - C_7 -alkoksia. Eetteröinti voidaan tehdä esim. alkoholilla, kuten mahdollisesti substituoidulla alempialkanolilla, tai sen reaktiokykyisellä esterillä. Halutun alkoholin

25 reaktiokykyisinä estereinä kysymykseen tulevat esimerkiksi sellaiset, jotka saadaan vahvojen, epäorgaanisten tai orgaanisten happojen kanssa, kuten vastaavat halogenidit, sulfaatit, alempialkaanisulfonaatit tai mahdollisesti substituoidut bentseenisulfonaatit, esim. kloridit, bro-

30 midit, jodidit tai metaani-, bentseeni- tai p-tolueenisulfonaatit. Eetteröinti voidaan tehdä esim. emäksen, esim. alkalimetallihydridin, -hydroksidin tai -karbonaa-

35

tin tai emäksisen amiinin läsnäollessa. Päinvastoin vastaavat eetterit, kuten alempialkoksiyhdisteet voidaan lohkaista esim. vahvemmillä hapoilla, kuten mineraalilapoilla, esim. bromi- tai jodivetyhapolla, jotka mieluummin voivat olla pyridiniumhalogenideina, tai Lewis-hapoilla, esim. III pääryhmän tai vastaavien alaryhmien alkuaineiden halogenideilla. Nämä reaktiot voidaan suorittaa tarvittaessa jäähdyttämällä tai kuumentamalla, esim. lämpötila-alueella, joka on noin $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta noin $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, liuottimen tai laimennusaineen läsnäollessa tai ilman sitä, inerttikaasuatmosfäärissä ja/tai paineessa ja mahdollisesti suljetussa astiassa.

Kaavan I mukaiset vastaavat eetterit, joissa R_1 tarkoittaa (fenyyli)- C_1-C_7 -alkoksia, voidaan lohkaista sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi vahvemmillä hapoilla, kuten mineraalilapoilla, esim. bromi- tai jodivetyhapolla, jotka mieluummin voivat olla pyridiniumhalogenideina, tai Lewis-hapoilla, esim. III pääryhmän tai vastaavien alaryhmien alkuaineiden halogenideilla. Nämä reaktiot voidaan suorittaa tarvittaessa jäähdyttämällä tai kuumentamalla, esim. lämpötila-alueella, joka on noin $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:sta noin $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$:seen, liuottimen tai laimennusaineen läsnäollessa tai ilman sitä, inerttikaasuatmosfäärissä ja/tai paineessa ja mahdollisesti suljetussa astiassa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä esimerkiksi kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuolat saadaan käsittelemällä sopivalla hapolla tai sopivalla ioninvaihdinreagenssilla ja suolat emästen kanssa saadaan käsittelemällä sopivalla emäksellä tai sopivalla ioninvaihdinreagenssilla. Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan muuttaa tavalliseen tapaan vapaiksi, kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, happoadditiosuolat esim. käsittelemällä sopivalla emäksisellä aineella tai sopivalla ioninvaihdinreagenssilla ja suolat emästen kanssa, esim. kä-

sittelemällä sopivalla hapolla tai sopivalla ioninvaihdinreagenssilla.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat voidaan muuttaa si-
 5 nänsä tunnetulla tavalla kaavan I mukaisten yhdisteiden
 toisiksi suoloiksi, happoadditiosuolat esimerkiksi toisiksi happoadditiosuoloiksi esim. käsittelemällä epäorganaisen hapon suola, kuten hydrokloridi, hapon sopivalla metallisuolalla, kuten natrium-, barium- tai hopeasuolalla,
 10 la, esim. hopea-asetaatilla, sopivassa liuottimessa, johon muodostuva epäorgaaninen suola, esim. hopeakloridi, on liukenematon, jolloin se erottuu reaktioseoksesta.

Riippuen aina menetelmätavoista ja reaktio-olosuhteista
 15 kaavan I mukaiset yhdisteet, joilla on suoloja muodostavat ominaisuudet, saadaan vapaassa muodossa tai suolojen muodossa.

Koska kaavan I mukainen yhdiste vapaassa muodossa ja suolojensa muodossa on hyvin samankaltainen, on edellä esitettyssä ja jäljempänä seuraavassa vapaalla, kaavan I mukaisella yhdisteellä tai sen suoloilla samanaikaisesti ja tarkoituksenmukaisesti ymmärrettävä tarkoitettavan myös mahdollisesti vastaavia suoloja tai vapaata, kaavan I mu-
 20 kaista yhdistettä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet mukaan lukien niiden suoloja muodostavien yhdisteiden suolat voidaan saada myös hydraattiensa muodossa ja/tai ne voivat sisältää muita, esimerkiksi mahdollisesti kiinteämmässä muodossa olevien yhdisteiden kiteyttämiseen käytettyjä liuottimia.
 30

Riippuen aina lähtöaineiden ja työskentelytapojen valinnasta kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voivat
 35 olla yhtenä mahdollisista isomeerimuodoista tai mahdollisten isomeerien muodostaman seoksen muodossa. Tällöin puhtaat isomeerit, esim. puhtaat diastereoisomeerit ovat

saatavissa olevia. Vastaavasti ne voivat olla isomeeriseoksina, esim. diastereomeeriseoksina. Menetelmän mukaisesti tai muulla tavoin saatavissa olevat kaavan I mukaisten yhdisteiden isomeeriseokset vapaassa muodossa tai suolamuodossa voidaan tavalliseen tapaan erottaa komponenteiksi, esim. aineosien fysikaalis-kemiallisten eroavaisuuksien perusteella tunnetulla tavalla jakokiteyttämällä, tislamalla ja/tai kromatografoimalla. Mieluimmin eristetään tehokkaampi isomeeri.

10

Keksintö koskee myös menetelmän niitä suoritusmuotoja, joissa lähdetään menetelmän missä tahansa vaiheessa välituotteena saatavissa olevasta yhdisteestä ja suoritetaan puuttuvat vaiheet tai lähtöainetta käytetään johdannaisen tai suolan muodossa tai erityisesti lähtöaine muodostetaan reaktio-olosuhteissa.

15

Keksinnön menetelmässä käytetään mieluimmin sellaisia lähtöaineita ja välituotteita, joko vapaassa muodossa tai suolamuodossa, joista saadaan alussa erityisen edulliseksi kuvattuja, kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden suoloja. Uudet lähtöaineet ja välituotteet, kulloinkin vapaassa muodossa tai suolamuodossa, kaavan I mukaisten yhdisteiden tai niiden suolojen valmistamiseksi, niiden käyttö ja menetelmä niiden valmistamiseksi ovat myös tämän keksinnön kohteena, jolloin muuttuva tähde R tarkoittaa samaa kuin kaavan I mukaisissa yhdisteissä.

20

25

Keksintö koskee myös kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen käyttöä allergisten otilojen ja sairauksien hoitamiseksi, mieluimmin niitä käytetään farmaseuttisesti käyttökelpoisina valmisteina erityisesti menetelmässä eläinten tai ihmisten terapeuttiseksi hoitamiseksi, sekä tällaista hoito-

30

35

menetelmää.

Keksintö koskee niin ikään farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät aktiiviaiaineena kaavan I mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan, sekä menetelmää näiden valmistamiseksi. Tällaisia farmaseuttisia valmisteita ovat sellaiset, jotka sopivat enteraaliseen, kuten oraaliseen, myös rektaaliseen annostukseen, sellaiset, jotka sopivat parenteraaliseen annostukseen, sellaiset, jotka sopivat paikalliseen annostukseen ja ennen muuta sellaiset, jotka sopivat inhalaatioannostukseen lämmينverisille, ennen kaikkea ihmisille, jolloin ne sisältävät pelkkää farmakologista aktiiviaiainetta tai aktiiviaiainetta yhdessä tavanomaisten farmaseuttisten apuaineiden kanssa.

15 Farmaseuttiset valmisteet sisältävät (painoprosenteissa) esim. noin 0,001 % - 100 %, mieluummin noin 0,1 % - noin 50 % aktiiviaiainetta.

20 Farmaseuttisia valmisteita enteraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen ovat esim. sellaiset, jotka ovat annosyksikkömuodoissa, kuten rakeet, tabletit, kapselit tai suppositoriot, myös ampullit. Nämä valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla, esim. tavanomaisella sekoitus-, granulointi-, rakeistus-, liuotus- tai lyofilisointimenetelmällä. Niinpä voidaan farmaseuttiset valmisteet oraaliseen käyttöön saada siten, että aktiiviaiaine yhdistetään kiinteisiin kantoaineisiin, saatu seos mahdollisesti granuloidaan ja seos tai granulaatti, haluttaessa tai tarvittaessa sopivien apuaineiden lisäyksen jälkeen, valmistetaan tableteiksi tai raeytimiksi.

35 Sopivia kantoaineita ovat erityisesti täyteaineet, kuten sokerit, esim. laktoosi, sakkaroosi, mannitoli tai sorbitoli, selluloosavalmisteet ja/tai kalsiumfosfaatit, esim. trikalsiumfosfaatti tai kalsiumvetyfosfaatti, myös sideaineet, kuten tärkkelysliisterit, joissa käytetään esim. maissi-, vehnä-, riisi- tai perunatärkkelystä, liivate,

tragantti, metyyliiselluloosa ja/tai polyvinyylipyrrolidoni, ja haluttaessa hajottavat aineet, kuten edellä mainittu tärkkelykset, myös karboksimeytyylitärkkelys, ristiin-
 kytketty polyvinyylipyrrolidoni, agar tai algiinihappo
 5 tai sen suola, kuten natriumalginaatti. Apuaineita ovat
 ensi sijassa juoksevuutta säätelevät aineet ja voiteluaineet
 esim. piihappo, talkki, steariinihappo tai sen suolat,
 kuten magnesium- tai kalsiumstearaatti ja/tai polyetyleeniglykoli.
 Raeytimet varustetaan sopivilla, mahdollisest
 10 listesti mahanestettä kestäväillä päällysteillä, jolloin
 käytetään mm. konsentroituja sokeriliuoksia, jotka sisältävät
 mahdollisesti arabikumia, talkkia, polyvinyylipyrrolidonia,
 polyetyleeniglykolia ja/tai titaanidioksia, lakkaliuoksia
 sopivissa orgaanisissa liuottimissa tai
 15 liuotinseoksissa, tai mahanestettä kestävien päällysteiden
 valmistamiseksi käytetään sopivien selluloosavalmisteiden,
 kuten asetyyliiselluloosaftalaatin tai hydroksi-
 propyyli-metyyliiselluloosaftalaatin liuoksia. Tabletteihin
 tai raepäällysteisiin voidaan lisätä väriaineita tai pigmenttejä,
 20 esim. erilaisten aktiiviai-
 neannosten identifi-
 oimiseksi tai tunnistamiseksi.

Muita oraalisesti käyttökelpoisia, farmaseuttisia valmisteita
 ovat pistokapselit liivateesta, sekä pehmeät, sul-
 25 jetut kapselit liivateesta ja pehmittimestä, kuten glyserolista
 tai sorbitolista. Pistokapselit voivat sisältää aktiiviai-
 neen granulaattina, esim. seoksessa täyteaineiden, kuten
 laktoosin, sideaineiden, kuten tärkkelysten, ja/tai voiteluaineiden,
 kuten talkin tai magnesiumstearaatin, kanssa ja mahdollisesti
 30 ne sisältävät stabilisaattoreita. Pehmeissä kapseleissa
 aktiiviai-
 ne on mieluummin liuotettu tai suspendoitu sopiviin nesteisiin,
 kuten rasvaöljyihin, parafiiniöljyyn tai nestemäisiin polyetyleeniglykoleihin,
 jolloin voidaan myös mahdollisesti
 35 lisätä stabilisaattoreita.

Rektaalisesti käyttökelpoisina, farmaseuttisina valmisteina kysymykseen tulevat esim. suppositoriot, jotka muodostuvat aktiiviaiineen kombinaatiosta suppositorioperusmassan kanssa. Suppositorioperusmassoiksi sopivat esim.

5 luonnolliset tai synteettiset triglyseridit, parafiinihiilivedyt, polyetyleeniglykolit tai korkeammat alkanolit. Voidaan käyttää myös liivate-rektaalikapseleita, jotka sisältävät aktiiviaiineen kombinaation perusmassan kanssa. Perusmassoina kysymykseen tulevat esim. nestemäiset triglyseridit, polyetyleeniglykolit tai parafiinihiilivedyt.

10

Parenteraaliseen annostukseen sopivat ensi sijassa aktiiviaiineen vesiliukoisen muodon, esim. vesiliukoisen

15 suolan, vesipitoiset liuokset, myös aktiiviaiineen suspensiot, kuten vastaavat öljymäiset injektiosuspensiot, joissa käytetään sopivia lipofiilisiä liuottimia tai kantaineita, kuten rasvaöljyä, esim. seesamiöljyä, tai synteettisiä rasvahappoestereitä, esim. etyylioleaattia

20 tai triglyseridejä, tai vesipitoiset injektiosuspensiot, jotka sisältävät viskositeettia kohottavia aineita, esim. natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, sorbitolia ja/tai dekstraania, ja mahdollisesti myös stabilisaattoreita.

25 Farmaseuttisia valmisteita paikalliseen annostukseen ovat esim. tooppiseen hoitoon tarkoitettut iholotionit, voiteet ja salvat, t.s. nestemäiset tai puolikiinteät öljy-vedessä- tai vesi-öljyssä-emulsiot, rasvasalvat, jotka ovat vedettömiä, tahnat, t.s. voiteet ja salvat, jotka sisältävät eritteitä absorboivia jauhemaisia aineosia, geelit,

30 jotka ovat vesipitoisia, vettä kerääviä tai vedettömiä ja koostuvat turpoavista, geelin muodostavista aineista, vaahdot, t.s. aerosolimudossa olevat nestemäiset öljy-vedessä-emulsiot, jotka annostetaan painesäiliöistä, ja

35 vesipitoisen, etanolia sisältävän perusaineen sisältävät tinktuurat, jotka valmisteet voivat kulloinkin sisältää muita tavanomaisia farmaseuttisia apuaineita, kuten säi-

löntäaineita. Silmien paikalliseen hoitoon sopivat esim. silmätipat, jotka sisältävät aktiiviaineen steriilissä vesipitoisessa tai öljymäisessä liuoksessa, ja silmäsalvat, jotka valmistetaan myös mieluummin steriilissä muodossa. 5 Nenän paikalliseen hoitoon sopivat esim. suihkeet, samanlaiset kuin jäljempänä kuvataan hengitysteiden hoidon yhteydessä, karkeat jauheet, jotka annostetaan nopeasti inhaloimalla sierainten kautta, ja ennen muuta nenätipat, jotka sisältävät aktiiviaineen vesipitoisessa tai öljymäisessä liuoksessa. 10 Suuontelon paikalliseen hoitoon sopivat esim. tikkukaramellit ja pastillit, jotka sisältävät aktiiviaineen esim. sokerista ja arabikumista tai traganttikumista muodostuvassa inertissä massassa, johon voidaan lisätä makuaineita. Paikalliseen annostukseen tarkoitettujen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla sekoittamalla aktiiviaine farmaseuttisten apuaineiden kanssa, esim. liuottamalla tai suspendoimalla aktiiviaine perusmassaan tai tarvittaessa sen osaan. Emulsioiden, joissa aktiiviaine on liuotettu nestemäiseen faasiin, valmistamiseksi aktiiviaine yleensä liuotetaan ennen emulgointia neste-faasiin; suspensioiden, joissa aktiiviaine on suspendoitu emulsioon, valmistamiseksi aktiiviaine sekoitetaan emulgoinnin jälkeen osaan perusmassasta ja sen jälkeen lisätään joukkoon loput koostumuksesta. 25

Farmaseuttiset valmisteet inhalaatioannostukseen ovat sellaisia, joissa aktiiviaine on mikronisoidussa muodossa, t.s. niissä aktiiviaineen hiukkaskoko on alle 20 μm , erityisesti alle 10 μm ja ennen kaikkea alle 5 μm , esim. 30 ne ovat mikronisoituja jauheita ja aerosoleja, jotka voidaan annostaa suihkeina. Mikronisoidut jauheet sisältävät pelkkää aktiiviatinetta tai aktiiviatinetta yhdessä inertin kantoaineen, kuten laktoosin, kanssa edullisesti yhdessä jonkin myöhemmin mainittavan ponneaineen kanssa. 35 Aerosolit ovat aktiiviaineen liuoksia, suspensioita tai emulsioita sopivassa, farmaseuttisesti käyttökelpoisessa, nes-

temäisessä faasissa, kuten etanolissa tai vedessä tai vastaavassa seoksessa, ja ne voivat tarpeen mukaan sisältää myös muita farmaseuttisia apuaineita, kuten ionittomia tai anionisia, pinta-aktiivisia aineita, emulgaattoreita ja stabilisaattoreita ja/tai toisenlaisia aktiiv-
 5 aineita ja ne sisältävät ponneaineen, esim. inertin kaasun, kuten butaanin, korotetussa paineessa tai erityisesti ne sisältävät helposti haihtuvan, mieluummin normaali-
 10 paineessa tavanomaisen huoneen lämpötilan alapuolella (esim. välillä $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - noin $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$) kiehuvan nesteen, kuten ainakin osittain fluoratun polyhalogenoidun alampialkaanin, tai tällaisten nesteiden seoksen. Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi valmiiksi inhalaatio-
 annostusta varten täytetään vastaava farmaseuttinen koostumus yhdessä ponneaineen kanssa sopiviin säiliöihin,
 15 kuten flakoneihin tai painepulloihin, jotka on varustettu sopivalla suihkemekanismilla, esim. venttiilillä. Venttiili on mieluummin konstruoitu annostusventtiiliksi, joka käytettäessä vapauttaa etukäteen määrätyn määrän säi-
 20 liön sisällöstä, vastaten aktiiviaiaineen etukäteen määrättyä annosta. Valmiin lääkeainemuodon valmistuksessa voidaan edetä myös siten, että vastaavat määrät farmaseuttista koostumusta ja ponneainetta täytetään erikseen säiliöihin, joissa ne vasta sekoittuvat.

25 Aktiiviaiaineen annostus voi riippua erilaisista tekijöistä, kuten aktiiviaiaineen tehokkuudesta ja tehon kestosta, hoidettavan sairauden tai sen oireiden voimakkuudesta, annostustavasta, lämmilverisen lajista, sukupuolesta,
 30 iästä, painosta ja/tai yksilöllisestä olotilasta. Normaalitapauksessa noin 75 kg painavan lämmilverisen likimääräinen päiväannos on noin 10 mg:sta noin 1500 mg:aan, erityisesti noin 25 - noin 250 mg, mahdollisesti useam-
 paan, mahdollisesti yhtäsuureen osa-annokseen jaettuna.

Seuraavat esimerkit kuvaavat edellä esitettyä keksintöä sen piiriä millään tavoin rajoittamatta. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina. "DMSO" tarkoittaa "dimetyylisulfoksidia".

5

Esimerkki 1: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsooyli]-2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi

- 10 Liuokseen, jossa on 1,3 g 4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsohappo-N-sukkinimidiesteriä ja 0,7 g 2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia 25 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 1,15 ml 1,8-diatsabisyklo-[5.4.0]undek-7-
15 eeniä (DBU). Seosta sekoitetaan 3 tuntia argonatmosfäärissä, jonka jälkeen se laimennetaan 100 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridifaasi pestään kaksi kertaa, kummallakin kertaa 50 ml:lla 1 N suolahappoa, 50 ml:lla vettä ja 50 ml:lla kyllästettyä keittosuolaliuosta, kuvataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan 2,7 kPa:n (20
20 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Jäännös kromatografoidaan 100 g:lla piihappogeeliä (Merck, Si 60, 40-63 µm), jolloin eluointi suoritetaan etyyliasetaatilla. Fraktiot, jotka sisältävät otsikossa mainitun yhdisteen, haihdutetaan 2,7 kPa:n (20 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Tällä tavalla saadaan valkoinen, amorfinen kiinteä aine. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,88 (leveä s,1H); 7,95 (m,1H); 7,59 (d,1H); 7,58 (d,1H); 7,45 (leveä d,1H); 7,34 (leveä m, 3H); 7,23 (d,1H); 7,17 (d,d,1H); 7,02 (d,1H); 6,91 (s, 1H); 5,09 (m,1H); 3,93 (s,2H); 3,86 (s,3H); 3,67 (s,3H);
30 3,39 (t,2H); 3,18 (s,3H); 2,35 (t,2H); 1,92-1,55 (m,8H); 1,76 (m,2H).

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

- 35 a) 10,0 g 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylimetyyli)-bentsoehappometyyliesteriä (vrt. EP 199543 tai J. Med.Chem. 1990, 33, 1781) liuotetaan 240 ml:aan tetrahyd-

rofuraania ja 180 ml:aan metanolia. Liuokseen lisätään liuos, jossa on 4,2 g litiumhydroksidimonohydraattia 70 ml:ssa vettä. Seosta sekoitetaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa ja se haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa
 5 50 °:ssa noin 50 ml:n tilavuuteen. Laimennetaan 50 ml:lla vettä ja liuos säädetään happamaksi 1 N suolahapolla. Erottuneet keltaiset kiteet suodatetaan, pestään 20 ml:lla vettä ja kuivataan 1,33 Pa:n (0,01 torr) paineessa 40 °:ssa 20 tunnin ajan. 4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylime-
 10 tyyli)-3-metoksibentsoehappo sulaa 263-265 °:ssa.

b) Suspensioon, jossa on 3,4 g 4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoehappoa 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 1,23 g N-hydroksisukkinimidiä ja
 15 2,38 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Tätä seosta sekoitetaan 16 tuntia huoneen lämpötilassa argonatmosfäärissä. Sen jälkeen reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan 2,0 kPa:n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa, jäännös liuotetaan kuumaan etyyliasetaattiin, jäähdytettäessä
 20 kiteytyy 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylimetyyli)-bentsoehappo-N-sukkinimidiesteri keltaisina kiteinä, sul.p. 201-203 °.

Vaihtoehtoisella tavalla voidaan 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylimetyyli)-bentsohappo-N-sukkinimidiesteri valmistaa seuraavasti:

36,0 g 3-metoksi-4-metyylibentsoehappometyyliesteriä liuotetaan 300 ml:aan metanolia. Liuokseen lisätään ti-
 30 poittain 25 ml 30%:ista natriumhydroksidia. Seosta sekoitetaan 16 tuntia huoneen lämpötilassa ja 3 tuntia 40 °:ssa ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 50 °:ssa. Jäännös liuotetaan 500 ml:aan vettä ja liuos tehdään happamaksi (pH = 1) kons.suolahapolla. Erottuneet kite-
 35 teet suodatetaan, pestään 40 ml:lla vettä ja kuivataan 15 tuntia 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa 90 °:ssa. 3-metoksi-4-metyylibentsoehappo sulaa 157-158 °:ssa.

Liuokseen, jossa on 3,93 g 3-metoksi-4-metyyli-bentsoehappoa 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään samalla argonatmosfäärissä sekoittaen 2,9 g N-hydroksisukkinimidiä ja 5,6 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Seosta sekoitetaan 18 tuntia huoneen lämpötilassa. Valkoinen suspensio erotetaan suodattamalla ja pestään sen jälkeen 40 ml:lla tetrahydrofuraania. Suodos haihdutetaan kuiviin 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös liuotetaan 30 ml:aan kuumaa etyyliasetattia. Liuos jäähdytetään, jonka jälkeen lisätään 10 ml eetteriä ja 3-metoksi-4-metyyli-bentsoehappo-N-sukkinimidiesteri kiteytyy valkoisina kiteinä, sul.p. 134-135 °.

Suspensioon, jossa on 14,05 g 3-metoksi-4-metyyli-bentsoehappo-N-sukkinimidiesteriä 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään samalla sekoittaen huoneen lämpötilassa typpi-atmosfäärissä 10,95 g N-bromisukkinimidiä ja 0,5 g atsoisobutyronitriiliä. Seosta kuumennetaan 24 tuntia palautusjäähdyttään, jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 50 °:ssa. Jäännös kiteytetään seoksesta, jossa on 100 ml etyyliasetattia ja 200 ml heksaania. 4-bromimetyyli-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri sulaa 124-125 °:ssa.

2,85 g N-metyyli-5-nitroindolia ja 7,5 g hopeakarbonaattia suspendoidaan sekoittaen argonatmosfäärissä 100 ml:aan tolueenia. Suspensiota kuumennetaan palautusjäähdyttään 18 tuntia, jäähdytetään 55 °:seen ja lisätään ti-poittain samalla sekoittaen liuos, jossa on 5,4 g 4-bromimetyyli-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteriä. Seosta sekoitetaan 5 päivää 55-60 °:ssa, jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja suodatetaan. Jäännös pestään sen jälkeen 30 ml:lla tolueenia. Suodos haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 50 °:ssa. Jäännös kromatografoidaan 1000 g:lla piihappogeeliä MPLC-kolonnissa (eluoaintiainena: etyyliasetatti/heksaani, 3:2). Tällä tavalla saata-

vissa oleva 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylime-
tyyli)-bentsoehappo-N-sukkinimidiesteri kiteytetään uu-
destaan etyyliasetaatista. Saadaan keltaiset kiteet,
sul.p. 215-216 °.

5

c) 3,0 g 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylimetyy-
li)-bentsoehappo-N-sukkinimidiesteriä liuotetaan 60 ml:
aan tetrahydrofuraania ja lisätään 0,6 g 5%:ista palla-
dium/aktiivihiili-katalyyttiä. Hydrataan 10 tuntia nor-
maalipaineessa huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen kata-
lyytti imusuodatetaan lasisintterillä ja pestään kuumalla
10 tetrahydrofuraanilla. Suodos haihdutetaan 2,0 kPa:n (15
torr) paineessa ja 40 °:ssa. Muodostunutta kiinteää ai-
netta sekoitetaan etyylietterin kanssa. Suodatetaan,
15 jonka jälkeen saadaan 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-aminoin-
dol-3-yylimetyyli)-bentsoehappo-N-sukkinimidiesteri bei-
genvärisinä kiteinä. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 7,61
(d,d,1H); 7,55 (s,1H); 7,23 (d,1H); 7,09 (d,1H); 6,92
(s,1H); 6,50-6,60 (m,2H); 4,50 (leveä s,2H); 3,96 (2s,
20 5H); 3,63 (s,3H); 2,90 (s,4H).

d) Liuokseen, jossa on 2,4 g 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-
aminoindol-3-yylimetyyli)-bentsoehappo-N-sukkinimidieste-
riä 70 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 1,8 g N-metyy-
limorfoliinia ja 0,95 g kloorimuuraahapposyklopentyy-
liesteriä. Tätä reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia huo-
neen lämpötilassa ja argonatmosfäärissä. Sen jälkeen re-
aktioseokseen lisätään 20 ml jääkylmää 1 N suolahappoa.
Orgaaninen faasi erotetaan ja pestään 20 ml:lla 0,1 N
25 suolahappoa, 30 ml:lla vettä ja 20 ml:lla kyllästettyä
keittosuolaliuosta, kuivataan (MgSO₄) ja haihdutetaan 2,0
kPa:n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Jäljelle jää kirk-
kaanpunainen öljy, joka kiteytetään kuumasta etyyliase-
taatista. 4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-me-
30 tyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-suk-
kinimidiesteri sulaa 195-196 °:ssa.

e) 2,4 g natriumhydridisuspensiota öljyssä lietetään kaksi kertaa 20 ml:aan heksaania. Heksaani dekantoidaan aina pois. Sen jälkeen lisätään 100 ml tetrahydrofuraania, jonka jälkeen 5 minuutissa 4,62 ml pent-4-yn-1-olia, joka on liuotettu 30 ml:aan tetrahydrofuraania. Suspensio kuumennetaan 40 °:seen ja sekoitetaan 30 minuuttia, jonka jälkeen lisätään tipoittain liuos, jossa on 3,42 ml metyylijodidia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan argonatmosfäärissä 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Tetrahydrofuraani tislataan pois normaalipaineessa, jäännös otetaan talteen 100 ml:aan eetteri/vesi-seosta (1/1) ja pH säädetään 1 N suolahapolla arvoon 2. Orgaaninen faasi erotetaan erotussuppilossa ja vesifaasi uutetaan vielä kaksi kertaa, kummallakin kertaa 20 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan normaalipaineessa. Jäljelle jää pent-4-yn-1-yylimetyylieetteri keltaisena öljynä. ¹H-NMR osoittaa, että läsnä on 60 % pent-4-yn-1-yylimetyylieetteriä etyylieetteri/tetrahydrofuraani-seoksessa (1/1). ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 3,37 (t, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,77 (t, 1H); 2,19 (d, t, 2H); 1,68 (m, 2H).

Vastaavasti voidaan valmistaa:

- 25 But-3-yn-1-yylimetyylieetteri 20%:isena liuoksena tetrahydrofuraani/etyylieetteri-seoksessa (3/1). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 3,45 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 2,42 (m, 2H); 1,96 (t, 1H); lähtöaineena but-3-en-1-oli.
- 30 Prop-2-yn-1-yylimetyylieetteri 10%:isena liuoksena tetrahydrofuraani/etyylieetteri-seoksessa (1/2). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 4,07 (m, 2H); 3,35 (s, 3H); 2,41 (t, 1H); lähtöaineena prop-2-yn-1-oli.
- 35 f) 135 ml N,N-dimetyyliformamidia ja 22 ml trietyyliaminiä yhdistetään ja lisätään 7,5 g 2-jodibentseenisulfonamidia, 2,6 g pent-4-yn-1-yylimetyylieetteriä sekä 0,067

g kupari(I)jodidia ja 0,144 g bis(trifenyylifosfiini)pal-
ladium(II)dikloridia. Reaktioseos kuumennetaan 65 °:seen
ja sekoitetaan 22 tuntia tässä lämpötilassa argonatmos-
fäärissä. Tämän jälkeen N,N-dimetyyliformamidi tislataan
5 pois 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Raaka-
tuote puhdistetaan 500 g:lla piihappogeeliä (Merck Si 60,
40-63 µm) eluointiaineena heksaanin ja etyyliasetaatin
2/1-seos. Tuotteen sisältävät fraktiot haihdutetaan 2,0
kPa:n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Tällä tavalla saa-
10 daan 2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi
valkoisina kiteinä, sulamispiste 59-61 °.

Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa:

2-(pent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi, kirkkaanrus-
15 keina kiteinä. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 7,90 (d,d,1H);
7,45-7,61 (m,3H); 7,18 (s,2H); 2,49 (t,2H); 2,60 (m,2H);
1,02 (t,3H); lähtöaineina 2-jodibentseenisulfonamidi ja
1-pentyyni.

20 2-(3-metyyllibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi, kel-
lertävänä öljynä, joka seisotettaessa kiinteytyy. ¹H-NMR
(200 MHz, DMSO-d₆): 7,90 (d,d,1H); 7,45-7,60 (m,3H); 7,12
(s,2H); 2,88 (m,1H); 1,25 (s,3H); 1,20 (s,3H); lähtöai-
neina 2-jodibentseenisulfonamidi ja 3-metyyli-1-butyyni.

25 2-(3-metoksiprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi kel-
lertävänä öljynä, joka seisotettaessa kiinteytyy. ¹H-NMR
(200 MHz, CDCl₃): 8,02 (d,d,1H); 7,59 (d,t,1H); 7,40-7,55
(m,2H); 5,30 (s,2H); 4,38 (s,2H); 3,48 (s,3H); lähtöai-
30 neina 2-jodibentseenisulfonamidi ja 3-metoksiprop-1-yyli.

2-(4-metoksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi, kirk-
kaanruskeina kiteinä. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 7,91 (d,
d,1H); 7,47-7,62 (m,3H); 7,20 (s,2H); 3,57 (t,2H); 3,31
35 (s,3H); 2,77 (t,2H); lähtöaineina 2-jodibentseenisulfon-
amidi ja 4-metoksibutyyni.

2-(5-hydroksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi, punertavana öljynä. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,88 (d,d, 1H); 7,45-7,60 (m,3H); 7,20 (s,2H); 4,59 (t,1H); 3,55 (q, 2H); 2,53 (t,2H); 1,71 (m,2H); lähtöaineina 2-jodibentseenisulfonamidi ja 5-hydroksipentyyni.

2-(4-hydroksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi, kirkkaanruskeina kiteinä. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,88 (d, d,1H); 7,45-7,60 (m,3H); 7,30 (leveä s,2H); 5,30 (leveä s,1H); 3,62 (6,2H); 2,62 (t,2H); lähtöaineina 2-jodibentseenisulfonamidi ja 4-hydroksibutyyni.

2-(hydroksiprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi, valkoisina kiteinä. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,20 (d,d,1H); 7,60 (d,d,1H); 7,52 (d,t,2H); 7,46 (d,t,1H); 5,58 (s,2H); 4,60 (s,2H); lähtöaineina 2-jodibentseenisulfonamidi ja 3-hydroksipropyyni.

2-(3-hydroksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi, oransseina kiteinä. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,03 (d,d, 1H); 7,60 (d,d,1H); 7,55 (d,t,1H); 7,47 (d,t,1H); 5,40 (s,2H); 4,86 (q,1H); 3,05 (leveä s,1H); 1,61 (d,3H); lähtöaineina 2-jodibentseenisulfonamidi ja 3-hydroksibutyyni.

2-(4-hydroksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi keltaisena öljynä. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 7,90 (d,d, 1H); 7,45-7,63 (m,3H); 7,36 (s,2H); 5,30 (d,1H); 3,92 (m,1H); 2,65 (d,d,1H); 2,50 (d,d,1H); 1,21 (d,3H); lähtöaineina 2-jodibentseenisulfonamidi ja 4-hydroksipentyyni.

Esimerkki 2: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli]metoxy]-2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi voidaan valmistaa myös esimerkin 1 mukaisesti lähtemällä 4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-

yyylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-2,4,5-trikloorifenyyliesteristä (sul.p. 134-136 °) ja 2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidista.

- 5 Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:
 Seokseen, jossa on 2,38 g 4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yyylimetyyli)-3-metoksibentsoehappoa, 1,48 g 2,4,5-trikloorifenolia ja 1,0 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä 140 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 1,66 g disykloheksyyli-
- 10 karbodi-imidiä typpi-atmosfäärissä samalla sekoittaen huoneen lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitetaan 15 tuntia huoneenlämpötilassa ja se suodatetaan. Suodos haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 50 °:ssa. Jäännös
- 15 liuotetaan 400 ml:aan kloroformia samalla kuumentaen. Orgaaninen faasi pestään huoneen lämpötilassa 50 ml:lla 2 N suolahappoa ja 50 ml:lla vettä, kuivataan $MgSO_4$:llä ja liuos haihdutetaan kuiviin 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös kromatografoidaan 350 g:lla piihappogeeliä (eluoointiaineena: dikloorimetaani). Tällä tavalla
- 20 saatavissa oleva 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yyylimetyyli)-bentsoehappo-2,4,5-trikloorifenyyliesteri lietetään 50 ml:lla eetteriä ja suodatetaan. Saadaan keltaiset kiteet, sul.p. 235-236 °.
- 25 Suspensioon, jossa on 1,04 g 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yyylimetyyli)-bentsoehappo-2,4,5-trikloorifenyyliesteriä, 0,6 g disyklopentyylidikarbonaattia ja 1,2-diklooribentseeniä 60 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0,4 g palladium/hiili-katalyyttiä (10%:ista), jonka
- 30 jälkeen suspensiota hydrataan 25 tuntia huoneen lämpötilassa. Siihen lisätään vielä kerran 0,8 g katalyyttiä ja 0,5 g 1,2-diklooribentseeniä ja hydrataan edelleen 45 tuntia. Katalyytin erottamiseksi seos suodatetaan ja jäännös pestään 50 ml:lla tetrahydrofuraania. Suodos
- 35 haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa kuiviin. Jäännöstä hierretään 100 ml:n kanssa petrolieetteriä, suodatetaan ja kromatografoidaan 190 g:lla piihappogeeliä

MPLC-kolonnissa (eluoointiaineena: dikloorimetaani). Näin saatavissa oleva 4-[5-(syklopentyylioksisikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-bentsoehappo-2,4,5-tri-kloorifenyyliesteri kiteytetään uudestaan eetteri/petrolieetteristä. Saadaan värittömät kiteet, sul.p. 134-136 °.

Disyklopentyylidikarbonaatin valmistaminen: Liuokseen, jossa on 8,29 g kloorimuurahaishapposyklopentyyliesteriä 64 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään 20 °:ssa 15 mg N,N-dimetyylioktadekyyliamiinia ja sen jälkeen samalla nopeasti sekoittaen liuos, jossa on 2,0 g natriumhydroksidia 30 ml:ssa vettä. Seosta sekoitetaan 20 minuuttia 20 °:ssa. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan kalsiumkloridilla, suodatetaan, suodosta sekoitetaan 5 minuuttia 1,0 g:n kanssa Hyflo Super-geeliä, suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 30 °:ssa. Jäännöksestä erotetaan helpommin haihtuvat aineosat tislaamalla 4,0 Pa:n (0,03 torr) paineessa ja 80 °:ssa. Tislausjäännös, jossa on disyklopentyylidikarbonaatti, saadaan värittömänä nesteenä. Saanto on 80 %:n. Kieh.p. 106 °/4,0 Pa:n (0,03 torr) paineessa (hajaantuen).

Esimerkki 3: Esimerkin 1 mukaisesti valmistetaan:

N-[4-[5-(syklopentyylioksisikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsooyli]-2-etynylibentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9,09 (leveä s, 1H); 8,34 (m, 1H); 7,67 (m, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,53 (b, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,25-7,10 (m, 4H); 6,79 (s, 1H); 6,57 (b, 1H); 5,23 (m, 1H); 4,07 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,64 (s, 1H); 1,97-1,58 (m, 8H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksisikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-etynylibentseenisulfonamidi.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

- a) Liuokseen, jossa on 226,7 g 2-nitrobentseenisulfonamidia [Beilstein, Nide 11 H, s.68; E I, s. 20; E III s.115] 2270 ml:ssa metanolia, lisätään 23 g Raney-nikkeliä, jonka jälkeen sitä hydrataan 5 tuntia 30-40 °:ssa normaali-
 5 paineessa. Katalyytin erottamiseksi liuos suodatetaan lasikuitusuodattimen lävitse ja suodos haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännöstä sekoitetaan 500 ml:n kanssa eetteri/petrolieetteri-seosta (1:1). Suspensio suodatetaan ja kiteet pestään 100 ml:lla eetteri/
 10 petrolieetteri-seosta. 2-aminobentseenisulfonamidi sulaa 152-155 °:ssa.
- b) Suspensioon, jossa on 102,8 g 2-aminobentseenisulfonamidia 508 ml:ssa vettä, lisätään hitaasti 508 ml kons. suolahappoa, jonka jälkeen jäähdytetään -5 °:seen samalla
 15 nopeasti sekoittaen ja lisätään 40 minuutin kuluessa ti-poittain liuos, jossa on 39,5 g natriumnitriittiä 200 ml:ssa vettä. Keltaista liuosta sekoitetaan 1 tunti 0 °:ssa, siihen lisätään 55 ml metyleenikloridia ja lopuksi ti-
 20 poittain liuos, jossa on 88,2 g kaliumjodidia 103 ml:ssa vettä. Muodostunutta suspensiota sekoitetaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Oranssin-beigenväriset kiteet suodatetaan, pestään 40 ml:lla vettä ja liuotetaan 500 ml:aan kuumaa metanolia. Valkoiseen liuokseen lisätään sa-
 25 malla sekoittaen 1000 ml vettä ja se jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Saostuneet kiteet suodatetaan ja kuivataan 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa 25 °:ssa. 2-jodibentseenisulfonamidi sulaa 168-169 °:ssa.
- c) Seokseen, jossa on 8,80 g 2-jodibentseenisulfonamidia, 0,60 g bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)dikloridia ja 0,30 g kupari(I)jodidia 15 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään samalla hyvin sekoittaen 9,3 ml trietyyliamiinia ja 3,5 g etynyylitrimetyylisilaania. Seosta sekoitetaan 3
 30 tuntia 30 °:ssa ja se kaadetaan 100 ml:aan jää/vettä. Suspensio uutetaan kolme kertaa, joka kerta 100 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 50

ml:lla vettä ja 50 ml:lla suolaliuosta, kuivataan magne-
siumsulfaatilla ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) pai-
neessa 40 °:ssa. Jäännös kromatografoidaan 300 g:lla pii-
happogeeliä. Fraktiot 1-3, jotka eluoidaan etyyliasetaat-
5 ti/heksaani-seoksella (1:1), heitetään pois. Fraktiot 4-
7, jotka eluoidaan samalla seoksella, yhdistetään ja
haihdutetaan 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa 40 °:ssa,
jolloin kiteytyy 2-(2-trimetyylisilyylietynyli)-bent-
seenisulfonamidi. Kiteet erotetaan suodattamalla, sul.p.
10 76 °.

d) Liuos, jossa on 3,4 g 2-(2-trimetyylisilyylietynyli)-
bentseenisulfonamidia 10 ml:ssa metanolia, lisätään ti-
poittain samalla vähän jäähdyttäen ja sekoittaen 20 ml:
15 aan 1 N natriumhydroksidia. Seosta sekoitetaan yksi tunti
huoneen lämpötilassa ja se hapotetaan 15 ml:lla 2 N suo-
lahappoa. Suspensio uutetaan kolme kertaa, joka kerta 70
ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt, orgaaniset faasit
pestään 40 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla
20 ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa.
Erottuvat, värittömät kiteet suodatetaan ja niitä kuiva-
taan 15 tuntia 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa 40 °:ssa.
2-etynylibentseenisulfonamidi sulaa 130 °:ssa.

25 Vaihtoehtoisesti lähtöaine 2-etynylibentseenisulfonamidi
voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

a) Seokseen, jossa on 11,8 g 2-jodibentseenisulfonamidia,
4,2 ml 2-metyyli-3-butyn-2-olia ja 50 ml trietyyliamiinia
200 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään huoneen lämpöti-
30 lassa samalla sekoittaen 100 mg kupari(I)jodidia ja 220
mg bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)dikloridia. Seosta
sekoitetaan 13 tuntia 70 °:ssa ja se haihdutetaan 13,3
Pa:n (0,1 torr) paineessa 50 °:ssa. Tumma jäännös liuote-
taan 10 ml:aan etyyliasetaatin ja etanolin kuumaa 1:1-se-
35 osta. Kuumaa liuosta sekoitetaan aktiivihhiilen kanssa,
suodatetaan ja jäähdytetään. Eetteriä lisättäessä erottu-
vat värittömät kiteet. Suodatetaan ja kiteitä kuivataan

15 tuntia 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa 50 °:ssa. 2-(3-hydroksi-3-metyyli-but-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi sulaa 201-202 °:ssa.

- 5 b) Liuokseen, jossa on 3,0 g 2-(3-hydroksi-3-metyyli-but-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia 40 ml:ssa tolueenia, lisätään huoneen lämpötilassa samalla sekoittaen 1,5 g jauhemaista kaliumhydroksidia. Sen jälkeen seosta sekoitetaan 3 tuntia 70 °:ssa, jäädytetään ja se kaadetaan
 10 seokseen, jossa on 50 ml jää-vettä ja 6 ml 2 N suolahappoa. Orgaaninen faasi erotetaan, pestään 20 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 50 °:ssa. Jäännös kiteytetään etyyliasetaatista. 2-etynylibentseenisulfonamidi sulaa 130 °:
 15 ssa.

- Esimerkki 4: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsoyyl]-2-(prop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena
 20 kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,89 (leveä s, 1H); 8,05 (m, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,53 (m, 3H); 7,43 (d, d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,16 (d, d, 1H); 7,14 (d, 1H); 6,97 (s, 1H); 5,08 (m, 1H); 3,96 (s, 2H); 3,92 (s, 3H); 3,68 (s, 3H);
 25 2,04 (s, 3H); 1,90-1,55 (m, 8H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(prop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

- 30 Esimerkki 5: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsoyyl]-2-(but-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,85 (leveä s,
 35 1H); 8,0 (d, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,45 (n, 4H); 7,23 (d, 1H); 7,16 (d, d, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,91 (s, 1H); 5,08 (m, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 2,34 (q, 2H); 1,06

(t,3H); 1,90-1,54 (m,8H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(but-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

5

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

Liuokseen, jossa on 5 g 2-jodibentseenisulfonamidia 70 ml:ssa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään 0,1 g bis(trife-
nyylifosfiini)palladium(II)kloridia, 0,05 g kuparijodidia
10 ja 18,5 ml trietyyliamiinia. Huoneen lämpötilassa se-
okseen johdetaan hitaasti argonia ja 1-butyyniä. 18 tun-
nin kuluttua ohutkerroskromatografia osoittaa, ettei 2-
jodibentseenisulfonamidia ole enää jäljellä. Dimetyyli-
formamidi haihdutetaan 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa ja
15 40 °:ssa ja jäännös kromatografoidaan 300 g:lla piihappo-
geeliä (Merck, ST 60, 40-63 µm). Eluointiliuoksena toimii
metyleenikloridi. Tällä tavalla saadaan, sen jälkeen kun
tuotteen sisältävät fraktiot on haihdutettu 2,0 kPa:n (15
torr) paineessa ja 40 °:ssa, valkoinen jauhemainen 2-
20 (but-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi. ¹H-NMR (300 MHz,
CDCl₃): 8,0 (d,d,1H); 7,35 (d,d,1H); 7,29 (d,t,1H); 7,23
(d,t,1H); 5,13 (s,2H); 2,32 (q,2H); 1,18 (t,3H).

Vastaavasti voidaan valmistaa:

25 2-(prop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisina ki-
teinä, sulamispiste 158-160 °, lähtemällä 2-jodibentsee-
nisulfonamidista ja propyyini-kaasusta.

Esimerkki 6: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmiste-
30 taan: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyy-
li-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyl]-2-(pent-1-
yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena
kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76 (leveä
s,1H); 8,00 (d,1H); 7,56 (m,2H); 7,44 (m,4H); 7,21 (d,
1H); 7,16 (d,d,1H); 7,08 (d,1H); 6,91 (s,1H); 5,07 (m,
35 1H); 3,94 (s,2H); 3,88 (s,3H); 3,66 (s,3H); 2,33 (t,2H);
1,90-1,53 (m,8H); 1,47 (m,2H); 0,89 (t,3H); lähtöaineina

4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(pent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

- 5 Esimerkki 7: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-metyyllibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,78 (b,1H); 8,03 (n,1H); 7,58 (n,2H); 7,54-7,44 (n,4H); 7,23 (d,1H); 7,18 (d,d,1H); 7,13 (d,1H); 6,93 (s,1H); 5,09 (m,1H); 3,97 (s,2H); 3,90 (s,3H); 3,68 (s,3H); 2,77 (m,1H); 1,91-1,56 (m,8H); 1,14 (d,6H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(3-metyyllibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

- Esimerkki 8: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-asetyylioksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76 (leveä s,1H); 8,02 (leveä d,1H); 7,58 (d,1H); 7,56 (d,1H); 7,53-7,45 (leveä m,3H); 7,44 (d,d,1H); 7,23 (d,1H); 7,17 (d,d,1H); 7,12 (d,1H); 6,93 (s,1H); 5,09 (m,1H); 4,07 (t,2H); 3,96 (s,2H); 3,90 (s,3H); 3,68 (s,3H); 2,46 (t,2H); 1,95 (s,3H); 1,91-1,55 (m,8H); 1,78 (m,2H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(5-asetyylioksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

Lähtöaine sekä analogiset lähtöaineet valmistetaan seuraavalla tavalla:

- 35 3,0 g 2-(5-hydroksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia ja 4,7 ml pyridiiniä liuotetaan 200 ml:aan bentseeniä 45 °:ssa. Liuos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja sii-

- hen lisätään 1,23 ml asetyylikloridia sekä 3,2 ml tri-
 etyyliamiinia. Sekoitetaan argonatmosfäärissä 1 tunti
 huoneen lämpötilassa, kunnes ohutkerroskromatografia
 osoittaa ettei lähtöainetta enää ole jäljellä. Liuotin
 5 haihdutetaan 2,0 kPa:n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa.
 Jäännökseen lisätään seos, jossa on etyyliasetaattia,
 vettä ja 1 N suolahappoa (100 ml). Orgaaninen faasi ero-
 tetaan ravistelemalla erotussuppilossa ja se pestään 0,1
 N suolahapolla sekä kyllästetyllä keittosuolaliuoksella,
 10 kuivataan (magnesiumsulfaatilla) ja haihdutetaan 2,0 kPa:
 n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Raakatuote puhdiste-
 taan 200 g:lla piihappogeeliä (Merck, ST 60, 40-63 µm)
 eluointiaineena heksaani/etyyliasetaatti-seos (1:1). Täl-
 lä tavalla saadaan 2-(5-asetyylioksipent-1-yn-1-yyli)-
 15 bentseenisulfonamidi valkoisina kiteinä. Sulamispiste
 nousee 66-68 °:seen. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,87
 (d,d,1H); 7,45-7,60 (m,3H); 7,20 (s,2H); 4,13 (t,2H);
 2,57 (t,2H); 2,02 (s,3H); 1,86 (m,2H).
- 20 Vastaavasti voidaan valmistaa:
 2-(3-asetyylioksiprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi
 valkoisina kiteinä, sulamispiste 136-138 °; lähtöaineena
 2-(3-hydroksiprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.
- 25 2-(4-asetyylioksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi
 värittömänä öljynä. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 4,35 (t,2H);
 2,87 (t,2H); 2,15 (s,3H); lähtöaineena 2-(4-hydroksibut-
 1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.
- 30 Esimerkki 9: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmiste-
 taan: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyy-
 li-indol-3-yyli]metyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(4-asetyy-
 lioksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena,
 amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):
 35 8,88 (leveä s,1H); 8,0 (m,1H); 7,59 (d,1H); 7,57 (d,1H);
 7,44 (m,4H); 7,23 (d,1H); 7,17 (d,d,1H); 7,07 (d,1H);
 6,92 (s,1H); 5,08 (m,1H); 4,11 (t,2H); 3,94 (s,2H); 3,88

(s,3H); 3,68 (s,3H); 2,69 (t,2H); 1,96 (s,3H); 1,91-1,56 (m,8H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(4-asetyylioksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

Esimerkki 10: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-asetyylioksiprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,89 (leveä s,1H); 8,09 (m,1H); 7,62 (m,3H); 7,58 (d,1H); 7,54 (d,1H); 7,43 (d,d,1H); 7,24 (d,1H); 7,16 (d,d,1H); 7,13 (d,1H); 6,97 (s,1H); 5,08 (m,1H); 4,92 (s,2H); 3,97 (s,2H); 3,92 (s,3H); 3,69 (s,3H); 1,95 (s,3H); 1,91-1,55 (m,8H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(3-asetyylioksiprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

20

Esimerkki 11: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(4-asetyylioksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76 (b,1H); 7,98 (m,1H); 7,59 (b,2H); 7,46 (d,d,1H); 7,37 (m,3H); 7,22 (d,1H); 7,18 (d,d,1H); 7,04 (d,1H); 6,89 (s,1H); 5,09 (m,1H); 4,91 (m,1H); 3,94 (s,2H); 3,86 (s,3H); 3,67 (s,3H); 2,61 (m,2H); 1,95 (s,3H); 1,92-1,55 (m,8H); 1,31 (d,3H): lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(4-asetyylioksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

35

Lähtöaine sekä vastaavat lähtöaineet voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

1 g 2-(4-hydroksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia liuotetaan 9 ml:aan pyridiiniä, jäädytetään 5 °:seen ja lisätään 0,44 ml asetanhydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan 5 °:ssa 14 tuntia ja sen jälkeen huoneen lämpötilassa edelleen 24 tuntia argonatmosfäärissä. Lopuksi reaktioseos kaadetaan 100 ml:aan jääkylmää 1 N suolahappoa ja uutetaan kaksi kertaa, molemmilla kerroilla 50 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kaksi kertaa, kummallakin kertaa 20 ml:lla 1 N suolahappoa, 50 ml:lla vettä ja 30 ml:lla kyllästettyä keitosuolaliuosta, kuivataan magnesiumsulfaattilla, suodataan ja haihdutetaan 2,0 kPa:n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Raakatuote kromatografoidaan 80 g:lla pihappogeeiliä (Merck, ST 60, 40-63 µm). Eluointiliuoksena käytetään heksaanin ja etyyliasetaatin 1/1-seosta. Saadaan 2-(4-asetyylioksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi värittömänä öljynä. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 7,90 (d,d,1H); 7,48-7,63 (m,3H); 7,22 (s,2H); 5,01 (m,1H); 2,82 (d,2H); 2,05 (s,3H); 1,33 (d,3H).

20

Vastaavasti voidaan valmistaa:

2-(3-asetyylioksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi värittömänä öljynä. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,03 (d,d,1H); 7,40-6,70 (m,3H); 5,50 (s,2H); 5,45 (q,1H); 2,13 (s,3H); 1,65 (d,3H); lähtöaineena 2-(3-hydroksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

Esimerkki 12: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-pivaloxylioksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,00 (m,1H); 7,58 (d,1H); 7,57 (d,1H); 7,46 (d,d,1H); 7,41 (m,3H); 5,09 (m,1H); 4,11 (t,2H); 3,95 (s,2H); 3,87 (s,3H); 3,68 (s,3H); 2,43; lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-

3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(5-pivaloyylioksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

- 5 2,0 g 2-(5-hydroksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfokloridia ja 3,13 ml pyridiiniä liuotetaan 200 ml:aan bentseeniä 45 °:ssa. Liuos jäädytetään huoneen lämpötilaan ja siihen lisätään 1,41 ml pivaliinihappokloridia sekä 2,15 ml trietyyliamiinia. Sekoitetaan argonatmosfäärissä 0,5
- 10 tuntia huoneen lämpötilassa, kunnes ohutkerroskromatografia osoittaa ettei lähtöainetta enää ole jäljellä. Liuotin haihdutetaan 2,0 kPa:n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Jäännökseen lisätään seos, jossa on etyyliasetaattia, vettä ja 1 N suolahappoa. Orgaaninen faasi erotetaan
- 15 ravistelemalla erotussuppilossa ja se pestään 0,1 N suolahapolla sekä kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan 2,0 kPa:n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Raakatuote puhdistetaan 200 g:lla piihappogeeliä (Merck, ST 60, 40-63 µm) eluointiaineena heksaani/etyyliasetaatti-seos (1:1). Tällä tavalla
- 20 saadaan 1,0 g 2-(5-pivaloyylioksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia kellertävänä öljynä. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,88 (d,d,1H); 7,47-7,60 (m,3H); 7,18 (s,2H); 4,16 (t,2H); 2,57 (6,2H); 1,90 (m,2H); 1,08 (s,9H).

25

Vastaavasti voidaan valmistaa:

- 2-(4-pivaloyylioksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisina kiteinä, sul.p. 79-80 °. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 7,90 (d,d,1H); 7,48-7,62 (m,3H); 7,22 (s,2H); 4,22(t,
- 30 2H); 2,86 (t,2H); 1,08 (s,9H).

- 2-(3-pivaloyylioksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi keltaisina kiteinä. ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 7,88 (d,d,1H); 7,51-7,70 (m,3H); 7,23 (s,2H); 5,00 (s,2H); 1,20 (s,
- 35 9H).

Esimerkki 13: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsoyylil]-2-(4-pivaloyylioksidibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,0 (b,1H); 8,02 (leveä d,1H); 7,59 (d,1H); 7,56 (d,1H); 7,48 (leveä m,3H); 7,43 (d,d,1H); 7,24 (d,1H); 7,16 (d,d,1H); 7,08 (leveä d,1H); 6,95 (s,1H); 5,07 (m,1H); 4,11 (t,2H); 3,93 (s,2H); 3,89 (s,3H); 3,68 (s,3H); 2,72 (leveä t,2H); 1,90-1,54 (m,8H); 1,10 (s,9H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(4-pivaloyylioksidibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

15

Esimerkki 14: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsoyylil]-2-(3-pivaloyylioksidiprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,89 (b,1H); 8,08 (m,1H); 7,60 (leveä m,3H); 7,58 (d,1H); 7,54 (d,1H); 7,43 (d,d,1H); 7,24 (d,1H); 7,17 (d,d,1H); 7,12 (d,1H); 6,97 (s,1H); 5,08 (m,1H); 4,93 (s,2H); 3,96 (s,2H); 3,91 (s,3H); 3,68 (s,3H); 1,90-1,55 (m,8H); 1,11 (s,9H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(3-pivaloyylioksidiprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

30

Esimerkki 15: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsoyylil]-2-(3-hydroksi-3-metyylibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,74 (leveä s,1H); 8,03 (d,d,1H); 7,57 (d,d,1H); 7,55 (d,1H); 7,53 (d,1H); 7,54-7,44 (m,2H); 7,42 (d,d,1H);

35

7,21 (d,1H); 7,16 (d,d,1H); 7,10 (d,1H); 6,91 (s,1H);
 5,08 (m,1H); 3,95 (s,2H); 3,88 (s,3H); 3,66 (s,3H); 1,91-
 1,52 (m,8H); 1,41 (s,6H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyy-
 lioksidikarboxyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli]-3-
 5 metoksidibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(3-hydroksi-
 3-metyyli-but-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

Esimerkki 16: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmiste-
 taan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarboxyyliamino)-1-metyy-
 10 li-indol-3-yyli]-3-metoksidibentsoyyl]-2-(3-metok-
siprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena,
 amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):
 8,88 (leveä s,1H); 7,98 (m,1H); 7,58 (d,1H); 7,57 (d,1H);
 7,44 (d,d,1H); 7,40 (m,3H); 7,23 (d,1H); 7,17 (d,d,1H);
 15 7,02 (d,1H); 6,91 (s,1H); 5,09 (m,1H); 4,21 (s,2H); 3,93
 (s,2H); 3,86 (s,3H); 3,68 (s,3H); 3,29 (s,3H); 1,91-1,55
 (m,8H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyylioksidikarboxyyl-
 amino)-1-metyyli-indol-3-yyli]-3-metoksidibentsoe-
 happo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(3-metoksiprop-1-yn-1-yy-
 20 li)-bentseenisulfonamidi.

Esimerkki 17: Esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmiste-
 taan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarboxyyliamino)-1-metyy-
 25 li-indol-3-yyli]-3-metoksidibentsoyyl]-2-(4-metok-
sibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amor-
 fisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76
 (b,1H); 8,06 (m,1H); 7,58 (d,1H); 7,54 (d,1H); 7,60-7,50
 (m,3H); 7,43 (d,d,1H); 7,23 (d,1H); 7,17 (d,d,1H); 7,15
 (d,1H); 6,95 (s,1H); 5,09 (m,1H); 3,98 (s,2H); 3,92
 30 (s,3H); 3,68 (s,3H); 3,44 (t,2H); 3,20 (s,3H); 2,64
 (t,2H); 1,92-1,55 (m,8H); lähtöaineina 4-[5-(syklopentyy-
 lioksidikarboxyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli]-3-
 metoksidibentsoehappo-N-sukkinimidiesteri ja 2-(4-metoksi-
 but-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

Esimerkki 18:

- Liukokseen, jossa on 1,43 g N-[4-(5-amino-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli)-3-metoksibentsooyli]-2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentsenisulfonamidia 10 ml:ssa dikloorimetaania ja 0,78 g N-metyylimorfoliinia, lisätään liuos, jossa on 0,39 g kloorimuuraishapposyklopentyyliesteriä 20 ml:ssa dikloorimetaania. Seosta sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa, samalla typpeä johtaen ja seos pestään 10 ml:lla 1 N suolahappoa ja 10 ml:lla vettä.
- 10 Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös, joka on keltainen vaahto, pikakromatografoidaan 100 g:lla piihappogeeliä. Fraktiot 1-5, joista jokainen eluoidaan 50 ml:lla heksaanin ja etyyliasetaatin 1:2-seosta, heitetään pois. Fraktiot 6-9, joista jokainen eluoidaan 50 ml:lla etyyliasetaattia, yhdistetään ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yyli-metyyli]-3-metoksibentsooyli]-2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi saadaan kellertävänä jauheena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,88 (leveä s, 1H); 7,95 (m, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,45 (leveä d, 1H); 7,34 (leveä m, 3H); 7,23 (d, 1H); 7,17 (d, d, 1H), 7,02 (d, 1H); 6,91 (s, 1H); 5,09 (m, 1H); 3,93 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,39 (t, 2H); 3,18 (s, 3H); 2,35 (t, 2H); 1,92-1,55 (m, 8H); 1,67 (m, 2H).

Lähtöaine valmistetaan seuraavalla tavalla:

- a) Seokseen, jossa on 3,4 g N-(3-dimetyyliaminopropyyli)-N'-etyylikarbodi-imidi-hydrokloridia, 3,95 g 2-jodibentseenisulfonamidia ja 2,15 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä 150 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään samalla sekoittaen ja argonkaasua johtaen liuos, jossa on 5,0 g 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yyli-metyyli)-bentsoehappoa 250 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 5 tuntia 42 °:ssa ja sen jälkeen 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Erottuneet keltaiset kiteet suodatetaan ja liuotetaan sa-

malla kuumentaen 200 ml:aan trikloorimetaanin ja metanolin 9:1-seosta ja liuos pikakromatografoidaan 500 g:lla piihappogeeliä. Fraktiot 1 ja 2, jotka kumpikin eluoidaan 400 ml:lla trikloorimetaanin ja metanolin 9:1-seosta,
 5 heitetään pois. Fraktiot 3-7, joista jokainen eluoidaan 400 ml:lla samaa seosta, yhdistetään ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös sekoitetaan dietyylieetterin kanssa, suodatetaan ja keltaisia kiteitä kuivataan 20 tuntia 40 °:ssa. N-[4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yyylimetyyli)-3-metoksibentsoyyli]-2-jodibentseeni-
 10 sulfonamidi sulaa 180-230 °:ssa (hajaantuen). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,51 (d,1H); 8,07 (d,d,1H); 8,00 (d,d,1H); 7,89 (d,d,1H); 7,61 (d,1H); 7,55 (d,1H); 7,47 (d,d,1H); 7,42 (t,d,1H); 7,28 (s,1H); 7,10 (d,1H); 7,06 (t,d,1H);
 15 4,05 (s,2H); 3,87 (s,3H); 3,80 (s,3H).

b) Seokseen, jossa on 1,21 g N-[4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yyylimetyyli)-3-metoksibentsoyyli]-2-jodibentseeni-sulfonamidia, 0,8 g pent-4-yn-1-yyylimetyylieetterin 60%:
 20 ista liuosta eetteri/tetrahydrofuraani-seoksessa (1:1) ja 2,5 ml trietyyliamiinia 10,2 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään huoneen lämpötilassa samalla sekoittaen 20 mg kupari(I)jodidia ja 40 mg bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)dikloridia. Seosta sekoitetaan 15 tuntia 70 °:ssa
 25 pienessä pommiputkessa ja haihdutetaan 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös pikakromatografoidaan 35 g:lla piihappogeeliä. Fraktiot 1-7, joista jokainen eluoidaan 20 ml:lla etyyliasetaattia, heitetään pois. Fraktiot 8-17, joista jokainen eluoidaan 20 ml:lla etyy-
 30 liasetaattia, yhdistetään ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös, joka on N-[4-(5-nitro-1-metyyli-indol-3-yyylimetyyli)-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia, saadaan keltaisena jauheena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,49 (d,
 35 1H); 8,00 (d,d,1H); 7,98 (leveä m,1H); 7,60 (d,1H); 7,55 (d,1H); 7,48 (d,d,1H); 7,40 (leveä m,3H); 7,28 (s,1H);

7,15 (leveä d,1H), 4,08 (s,2H); 3,89 (s,3H); 3,81 (s,3H); 3,34 (t,2H); 3,15 (s,3H); 2,37 (t,2H); 1,64 (m,2H).

Vaihtoehtoisesti N-[4-(5-nitro-1-metyyli-indol-3-yylime-
5 tyyli)-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-metoksipent-1-yn-1-yy-
li)-bentseenisulfonamidi voidaan valmistaa seuraavalla
tavalla:

Liuosta, jossa on 2,18 g 3-metoksi-4-(1-metyyli-5-nitro-
indol-3-yylimetyyli)-bentsoehappo-N-sukkinimidiesteriä,
10 1,40 g 2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonami-
dia ja 2,3 ml DBU:ta 50 ml:ssa dikloorimetaania, sekoite-
taan 15 tuntia argonatmosfäärissä huoneen lämpötilassa.
Seos laimennetaan 50 ml:lla dikloorimetaania ja pestään
kaksi kertaa, kummallakin kertaa 20 ml:lla 1 N suolahap-
15 poa ja 20 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaattilla ja
haihdutetaan 1,47 kPa:N (11 torr) paineessa 40 °:ssa.
Jäännös pikakromatografoidaan 100 g:lla piihappogeeliä.
Fraktiot 1 ja 2, jotka eluoidaan kumpikin 80 ml:lla etyy-
liasetaattia, heitetään pois. Fraktiot 3-7, jotka eluo-
20 daan samalla liuottimella, yhdistetään ja haihdutetaan
1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 50 °:ssa. Jäännöstä sekoi-
tetaan 30 minuuttia 50 ml:n kanssa eetteri/petrolieette-
ri-seosta (1:1), suodatetaan ja jäännöstä kuivataan 15
tuntia 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa huoneen lämpötilas-
25 sa. N-[4-(5-nitro-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metok-
sibentsoyyli]-2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisul-
fonamidi saadaan keltaisena jauheena.

c) Suspensioon, jossa on 1,67 g N-[4-(5-nitro-1-metyyli-
30 indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-metoksi-
pent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia 60 ml:ssa etano-
lia, lisätään samalla sekoittaen 3,25 g tina(II)kloridi-
dihydraattia. Seosta sekoitetaan 15 tuntia samalla keit-
tämällä palautusjäähdyttämällä, jolloin muodostuu liuos. Haih-
35 dutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 50 °:ssa kuiviin,
jäännös sekoitetaan 20 ml:n kanssa kyllästettyä, vesipi-
toista natriumbikarbonaattiliuosta ja uutetaan kaksi ker-

taa, kummallakin kertaa 50 ml:lla etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 50 °:ssa. Jäännös pikakromatografoidaan 60 g:lla piihappogeeliä.

- 5 Fraktiot 1-8, joista jokainen eluoidaan 100 ml:lla etyyliasetaattia, heitetään pois. Fraktiot 9-25, joista jokainen eluoidaan 100 ml:lla etyyliasetaatti/isopropanoliseosta (9:1), yhdistetään ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 50 °:ssa. Jäännös, joka on N-[4-(5-amino-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi, saadaan keltaisena vaahtona. ¹H-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): 7,91 (m, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,32 (m, 3H); 7,07 (d, 1H); 6,93 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,60 (d, 1H); 6,54 (dd, 1H); 3,83 (s, 5H); 3,61 (s, 3H); 3,36 (t, 2H); 3,14 (s, 3H); 2,33 (t, 2H); 1,62 (m, 2H).

- Esimerkki 19: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-hydroksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi

- 25 Liuokseen, jossa on 1,2 g N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-asetyylioksidipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia 40 ml:ssa metanoli/tetrahydrofuraani-seosta (1:1), lisätään 0,37 g litiumhydroksidimonohydraattia ja 10 ml vettä. Seosta sekoitetaan 16 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen liuotin haihdutetaan 2,0 kPa:n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa ja jäännökseen lisätään 50 ml metyleenikloridia. Liuos hapotetaan lisäämällä 50 ml 1 N suolahappoa. Orgaaninen faasi erotetaan erotussuppilossa. Vesifaasi uutetaan vielä kaksi kertaa, kummallakin kertaa 20 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään puoliksi kyllästetyllä keittosuolaliuoksella,
- 35 kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan 2,0 kPa:n (15 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Jäännös kromatografoidaan 45 g:lla piihappogeeliä (Merck, ST 60, 40-63 µm)

eluointiaineena seos, jossa on 20 % heksaania etyyliase-
tautissa. Tällä tavalla saadaan 1,1 g otsikossa mainittua
yhdistettä valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,90 (leveä s, 1H); 8,05 (m, 1H);
5 7,56 (m, 5H); 7,43 (d, d, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,17 (d, d, 1H);
7,15 (d, 1H); 6,96 (s, 1H); 5,08 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,92
(s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,47 (t, 2H); 2,47 (t, 2H); 1,92-1,55
(m, 8H); 1,64 (m, 2H).

10 Esimerkki 20: Esimerkissä 19 kuvatulla tavalla valmiste-
taan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyy-
li-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(4-hydrok-
sibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena kiin-
teänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,75 (leveä s,
15 1H); 8,01 (m, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,42 (d, d,
1H); 7,40 (m, 3H); 7,22 (d, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,88 (s, 3H);
3,67 (s, 3H); 3,60 (t, 2H); 2,50 (t, 2H); 1,91-1,55 (m, 8H);
lähtöaineena N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-
1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(4-
20 asetyylioksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

Esimerkki 21: Esimerkissä 19 kuvatulla tavalla valmiste-
taan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyy-
li-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-hydrok-
25 siprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena,
amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):
8,88 (b, 1H); 7,98 (leveä m, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,57 (d, 1H);
7,42 (d, d, 1H); 7,40 (m, 3H); 7,23 (d, 1H); 7,18 (d, d, 1H);
7,03 (leveä d, 1H); 6,91 (s, 1H); 5,09 (m, 1H); 4,24 (s, 2H),
30 3,93 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 1,91-1,55 (m, 8H);
lähtöaineena N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-
1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-
asetyylioksisiprop-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

35 Esimerkki 22: Esimerkissä 19 kuvatulla tavalla valmiste-
taan: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyy-
li-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-hydrok-

sibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,88 (leveä s,1H); 8,07 (leveä d,1H); 7,58 (m 5H); 7,43 (d,d,1H); 7,24 (d,1H); 7,17 (d,d,1H); 7,13 (d,1H); 6,95 (s,1H); 5,08 (m,1H), 4,61 (q,1H); 3,96 (s,2H); 3,91 (s,3H); 3,68 (s,3H); 1,91-1,55 (m,8H); 1,31 (d,3H); lähtemällä 2-(3-asetyylioksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidista (esimerkki 11) reaktiolla N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-asetyylioksibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidin kautta.

Esimerkki 23: Esimerkissä 19 kuvatulla tavalla valmistetaan: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(4-hydroksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76 (b,1H); 8,02 (m,1H); 7,58 (b,2H); 7,45 (m,3H); 7,42 (d,d,1H); 7,22 (d,1H); 7,08 (d,1H); 6,92 (s,1H); 5,09 (m,1H); 3,95 (s,2H); 3,90 (s,3H); 3,88 (m,2H); 3,68 (s,3H); 2,44 (m,2H); 1,91-1,55 (m,8H); 1,14 (d,3H); lähtöaineena N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(4-asetyylioksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi.

Esimerkki 24: N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-asetyylioksi-3-metyylibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi

Liuokseen, jossa on 1,0 g N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-hydroksi-3-metyylibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia 6 ml:ssa pyridiiniä, lisätään 0,44 g asetanhydridiä ja 0,1 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Reaktioliuosta sekoitetaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa argonatmosfäärissä. Sen jälkeen reaktioseos laimennetaan

100 ml:lla etyyliasetaattia. Etyyliasetaattifaasi pestään kaksi kertaa, kummallakin kertaa 80 ml:lla 1 N suolahappoa, 50 ml:lla vettä ja 50 ml:lla kyllästettyä keittosuolaliuosta. Etyyliasetaattifaasi kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan 2,7 kPa:n (20 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Jäännös kromatografoidaan 50 g:lla piihappogeeliä (Merck, ST 60, 40-63 µm) eluointiaineena heksaani/ etyyliasetaatti-seos (1:1). Tällä tavalla saadaan otsikossa mainittu yhdiste valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,87 (b,1H); 8,06 (d,d,1H); 7,61 (m,3H); 7,55 (d,1H); 7,50 (d,1H); 7,41 (d,d,1H); 7,22 (d,1H); 7,14 (d,d,1H); 7,13 (d,1H); 6,94 (s,1H); 5,06 (m,1H); 3,95 (s,2H); 3,90 (s,3H); 3,66 (s,3H); 1,91 (s,3H); 1,89-1,52 (m,8H); 1,61 (s,6H).

15

Esimerkki 25: N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsooyli]-2-(pent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi

20 Liuokseen, jossa on 2,0 g 4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoehappoa 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 1,07 g 2-(pent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia ja 0,94 g 3-[N-dimetyyliaminopropyyli]-N-etyylikarbodi-imidihydrokloridia sekä 0,6 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Tätä reaktioseosta sekoitetaan 20 tuntia argonatmosfäärissä. Lopuksi reaktioseos laimennetaan 50 ml:lla metyleenikloridia. Metyleenikloridifaasi pestään erotussuppilossa kaksi kertaa 1 N suolahapolla ja kerran vedellä. Metyleenikloridifaasi 30 kuivataan magnesiumsulfaattilla ja haihdutetaan 2,7 kPa:n (20 torr) paineessa ja 40 °:ssa. Jäännös kromatografoidaan 80 g:lla piihappogeeliä (Merck, Si60, 40-63 µm), eluointi tapahtuu etyyliasetaatilla. Tuotteen sisältävät fraktiot haihdutetaan 2,7 kPa:n (20 torr) paineessa ja 40 35 °:ssa. Tällä tavalla saadaan 2,2 g otsikossa mainittua yhdistettä valkoisena, amorfisena kiinteänä aineena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76 (leveä s,1H); 8,00 (d,1H);

7,56 (m,2H); 7,44 (m,4H); 7,21 (d,1H); 7,16 (d,d,1H);
 7,08 (d,1H); 6,91 (s,1H); 5,07 (m,1H); 3,94 (s,2H); 3,88
 (s,3H); 3,66 (s,3H); 2,33 (t,2H); 1,90-1,53 (m,8H); 1,47
 (m,2H); 0,89 (t,3H).

5

Esimerkki 26:

Suspensioon, jossa on 1,38 g N-[4-[5-(syklopentyylioksi-
 karbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metok-
 sibentsoyyli]-2-jodibentseenisulfonamidia ja 1,0 ml tri-
 10 etyyliamiinia 0,9 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisätään
 samalla huoneen lämpötilassa sekoittaen 20 mg kupari(I)-
 jodidia, 40 mg bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)diklo-
 ridia ja 0,24 ml 1-pentyyä. Seosta sekoitetaan 15 tun-
 tia 70 °:ssa, lisätään vielä kerran 0,4 ml 1-pentyyä
 15 ja sekoitetaan edelleen 4 tuntia 70 °:ssa. Jäähdytetään,
 lisätään 40 ml etyyliasetaattia ja 20 ml vettä, ravistel-
 laan, vesipitoinen faasi erotetaan ja se uutetaan 10 ml:
 lla etyyliasetaattia ja yhdistetyt orgaaniset faasit pes-
 tään 20 ml:lla kyllästettyä keittosuolaliuosta. Orgaani-
 20 nen faasi kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan
 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa kuiviin. Jäännös
 kromatografoidaan 100 g:lla piihappogeeliä. Fraktiot 1-3,
 joista jokainen eluoidaan 60 ml:lla etyyliasetaattia,
 heitetään pois. Fraktiot 4-8, jotka eluoidaan samalla
 25 liuottimella, yhdistetään ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11
 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös kromatografoidaan vielä
 80 g:lla piihappogeeliä, jolloin eluointi suoritetaan
 etyyliasetaatilla. Tuotteen sisältävät fraktiot haihdute-
 taan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. N-[4-[5-
 30 (syklopentyylioksi-karbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-
yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(pent-1-yn-1-yyli)-
bentseenisulfonamidi saadaan beigenvärisenä jauheena.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,76 (leveä s,1H); 8,00 (d,1H);
 7,56 (m,2H); 7,44 (m,4H); 7,21 (d,1H); 7,16 (d,d,1H);
 35 7,08 (d,1H); 6,91 (s,1H); 5,07 (m,1H); 3,94 (s,2H); 3,88
 (s,3H); 3,66 (s,3H); 2,33 (t,2H); 1,90-1,53 (m,8H); 1,47
 (m,2H); 0,89 (t,3H).

Lähtöaineet tähän esimerkkiin voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

(a) Liuokseen, jossa on 0,79 g 2-jodibentseenisulfonamidia, 0,68 g N-[3-dimetyyliaminopropyyli]-N'-etyylikarbo-

5 di-imidihydrokloridia ja 0,43 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä 30 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään tipoittain samalla sekoittaen argonatmosfäärissä valkoinen liuos, jossa on 1,0 g 4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylimetyyli)-3-

10 metoksibentsoehappoa 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seosta sekoitetaan 15 tuntia huoneen lämpötilassa. Erottavat keltaiset kiteet suodatetaan, pestään 40 ml:lla eetteriä ja kromatografoidaan 150 g:lla piihappogeeliä. Fraktio 1, joka eluoidaan 80 ml:lla kloroformi/metanoli-seosta

(9:1), heitetään pois. Fraktiot 2-7, jotka eluoidaan samalla liuotinseoksella, yhdistetään ja haihdutetaan 1,47

15 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös sekoitetaan 30 ml:n kanssa eetteriä. Muodostunut suspensio suodatetaan ja keltaisia kiteitä kuivataan 20 tuntia 40,0 Pa:n (0,3 torr) paineessa 40 °:ssa. N-[4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylimetyyli)-3-

20 metoksibentsoyyli]-2-jodibentseenisulfonamidi sulaa 179-230 °:ssa (hajaantuen).

(b) Liuokseen, jossa on 1,0 g N-[4-(1-metyyli-5-nitroindol-3-yylimetyyli)-3-

25 metoksibentsoyyli]-2-jodibentseenisulfonamidia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0,1 g rodium/hiili-katalyyttiä (5%:ista), jonka jälkeen liuosta hydrataan 4 tuntia 20-22 °:ssa normaalipaineessa. Katalyyttiä lisätään uudelleen 0,5 g ja hydrataan edelleen 10 tuntia. Katalyytin erottamiseksi seos suodatetaan lasi-

30 kuitusuodattimen lävitse. Pestään 20 ml:lla tetrahydrofuraania, jonka jälkeen suodos haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa kuiviin. Jäännös hierretään 30 ml:n kanssa eetteriä ja muodostunut suspensio suodatetaan. N-[4-(1-metyyli-5-aminoindol-3-yylimetyyli)-3-

35 metoksibentsoyyli]-2-jodibentseenisulfonamidi saadaan beigenvärisenä jauheena. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,08 (d,d,1H); 7,88 (d,d,1H); 7,55 (d,1H); 7,42 (t,d,1H); 7,40

(d,d,1H); 7,11 (d,1H); 7,06 (t,d,1H); 6,93 (d,1H); 6,88 (s,1H); 6,68 (d,1H); 6,59 (d,d,1H); 3,85 (s,2H); 3,84 (s,3H,-OCH₃); 6,36 (3,3H,-NCH₃).

- 5 (c) Suspensioon, jossa on 0,89 g N-[4-(1-metyyli-5-amino-indol-3-yylimetyyli)-3-metoksibentsoyyli]-2-jodibentseenisulfonamidia ja 0,5 ml N-metyylimorfoliinia 6 ml:ssa dikloorimetaania, lisätään argonatmosfäärissä samalla sekoittaen liuos, jossa on 0,23 g kloorimuurahaishapposyklopentyyliesteriä 4 ml:ssa dikloorimetaania. Ruskeata liuosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa ja se kaadetaan 20 ml:aan 1 N suolahappoa. Vesifaasi erotetaan ja uutetaan kaksi kertaa, kummallakin kertaa 10 ml:lla dikloorimetaania. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään 10 ml:lla vettä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös pikrokromatografoidaan 90 g:lla piihappogeeliä. Fraktio 1, joka eluoidaan 40 ml:lla etyyliasetaattia, heitetään pois. Fraktiot 2-4, joista jokainen eluoidaan 40 ml:lla etyyliasetaattia, yhdistetään ja haihdutetaan 1,47 kPa:n (11 torr) paineessa 40 °:ssa. Jäännös sekoitetaan 10 ml:n kanssa etyyliasetaatti/eetteri-seosta (1:2). Suspensio suodatetaan ja kuivataan 15 tuntia 13,3 Pa:n (0,1 torr) paineessa 40 °:ssa. N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-jodibentseenisulfonamidi saadaan beigenvärisinä kiteinä. Sul.p. 200-220 ° hajaantuen. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,75 (leveä s,1H); 8,09 (d,d,1H); 7,91 (d,d,1H); 7,60 (d,1H); 7,57 (d,1H); 7,44 (d,d,1H); 7,41 (t,d,1H); 7,20 (d,1H); 7,17 (d,d,1H); 7,06 (t,d,1H); 7,02 (d,1H); 6,90 (s,1H); 5,08 (m,1H); 3,92 (s,2H); 3,85 (s,3H); 3,66 (s,3H); 1,90-1,5 (m,8H).

Esimerkki 27:

- 35 Samalla tavalla kuin edellä esitetyissä esimerkeissä kuvataan, voidaan valmistaa:

(a) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(heks-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi;

5 (b) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(okt-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena kiinteänä aineena.
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,89 (s,1H); 8,03 (d,1H); 7,59 (d,1H); 7,58 (d,1H); 7,55-7,46 (m,3H); 7,44 (dd,1H); 7,23
 10 (d,1H); 7,12 (d,1H); 7,08 (dd,1H); 6,95 (s,1H); 5,07 (m,1H); 3,95 (s,2H); 3,92 (s,3H); 3,68 (s,3H); 2,39 (t,2H); 1,92-1,17 (m,14H); 0,82 (t,3H);

(c) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(2-sykloheksyylietynyli)-bentseenisulfonamidi;

(d) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(sykloheks-1-enyylietynyli)-bentseenisulfonamidi; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9,01 (leveä s,1H); 8,07 (m,1H); 7,60 (m,4H); 7,54 (d,1H); 7,41 (dd,1H); 7,12 (d,1H); 6,99 (s,1H); 6,19 (m,1H); 5,07 (m,1H); 3,95 (s,2H); 3,91 (s,3H); 3,68 (s,3H); 2,07-1,47 (m,16H);

25 (e) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-hydroksi-3-metyylipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,89 (b,1H); 7,99 (m,1H); 7,58 (d,1H); 7,57 (d,1H); 7,44 (dd,1H); 7,41 (m,3H); 7,23 (d,1H); 7,17 (dd,1H); 7,04 (d,1H); 6,90 (s,1H); 5,08 (m,1H); 3,93 (s,2H); 3,87 (s,3H); 3,67 (s,3H); 1,92-1,54 (m,8H); 1,59 (m,2H); 1,35 (s,3H); 0,93 (t,3H);

35 (f) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-asetyylioksi-3-metyylipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi;

- (g) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-hydroksi-3-etyylipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (b,1H); 7,99 (m,1H); 7,58 (d,1H); 7,57 (d,1H); 7,43 (dd,1H); 7,41 (m,3H); 7,22 (d,1H); 7,17 (dd,1H); 7,03 (leveä d,1H); 6,89 (s,1H); 5,09 (m,1H); 3,93 (s,2H); 3,86 (s,3H); 3,67 (s,3H); 1,91-1,5 (m,8H); 1,58 (m,4H); 0,92 (t,6H);
- 10 (h) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-hydroksi-4-metyylipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena jauheena; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9,00 (leveä s,1H); 8,01 (leveä d,1H); 7,59 (b,1H); 7,55 (d,1H); 7,49 (leveä m,3H); 7,42 (dd,1H); 7,24 (d,1H); 7,16 (dd,1H); 7,05 (leveä d,1H); 6,94 (s,1H); 5,07 (m,1H); 4,19 (leveä d,1H); 3,93 (s,2H); 3,88 (s,3H); 3,67 (s,3H); 1,90-1,53 (m,9H); 0,89 ja 0,87 (2d,6H);
- 20 (i) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-asetyylioksi-4-metyylipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi valkoisena jauneena; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,99 (leveä s,1H); 8,06 (m,1H); 7,63 (m,3H); 7,57 (b,1H); 7,52 (d,1H); 7,41 (dd,1H); 7,23 (d,1H); 7,13 (dd,1H); 6,98 (s,1H); 5,42 (d,1H); 5,05 (m,1H); 3,90 (s,3H); 3,84 (s,2H); 3,66 (s,3H); 1,97 (m,1H); 1,95 (s,3H); 3,66 (s,3H); 1,97 (m,1H); 1,95 (s,3H); 1,90-1,50 (m,8H); 0,89 ja 0,84 (2d,6H);
- 30 (j) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-[2-(1-hydroksisisykloheksyyli)-etynyli]-bentseenisulfonamidi valkoisena kiinteänä aineena; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,88 (s,1H); 8,05 (d,1H); 7,65-7,50 (m,5H); 7,42 (dd,1H); 7,23 (d,1H); 7,18 (d,d,1H); 7,11 (d,1H); 6,97 (s,1H); 5,08 (m,
- 35

1H); 3,97 (s,3H); 3,92 (s,3H); 3,68 (s,3H); 1,90-1,07 (m, 18H);

(k) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-[2-(1-hydroksisyklopentyyli)-etyynyli]-bentseenisulfonamidi valkoisena jauheena; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8,85 (s,1H); 7,97 (m, 1H); 7,58 (m,2H); 7,42 (dd,1H); 7,32 (leveä s,3H); 7,20 (d,1H); 7,18 (dd,1H); 6,99 (d,1H); 6,84 (s,1H); 5,05 (m, 10 1H); 3,90 (s,3H); 3,82 (s,3H); 3,63 (s,3H); 1,98-1,50 (m, 16H) ja

(l) N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-[2-(1-hydroksisyklopropyyli)-etyynyli]-bentseenisulfonamidi.

Esimerkit A - H: Farmaseuttiset valmisteet

Termillä "aktiivaine" tarkoitetaan seuraavissa esimerkeissä kaavan I mukaista yhdistettä vapaassa muodossa tai farmaseuttisesti käyttökelpoisen suolan muodossa, erityisesti tarkoitetaan sellaista yhdistettä, joka on kuvattu 20 esimerkkien 1-27 tuotteena, t.s. esim. N-[4-[5-(syklopentyylioksidikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-metoksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidia.

Esimerkki A: Ponneaaineen sisältävä, kiinteäaineisen aerosolin muodostava inhalaatiosuspensio, joka sisältää aktiivainetta 0,1 painoprosenttia.

30

<u>Koostumus</u>	<u>painoprosentti</u>
Aktiivaine, mikronisoitu	0,1
Sorbitoliritrioleaatti	0,5
Ponneaine A (triklooritrifluorietaani)	4,4
35 Ponneaaine B (diklooridifluorimetaani ja 1,2-diklooritetrafluorietaani)	15,0
	80,0

Aktiivivaine suspendoidaan kosteudelta suojaten tavanomaisen homogenisaattorin avulla samalla sorbitolitrile-aattia lisäten triklooritrifluorietaaniin ja suspensiolla täytetään annosventtiilillä varustettu aerosolisäiliö.

- 5 Säiliö suljetaan ja täytetään paineessa ponneaineella B.

Esimerkki B: Inhalaatioon sopivan aktiivivaikeen natrium- tai kaliumsuolan noin 2%:inen vesiliuos.

10 Koostumus:

Aktiivivaine (K- tai Na-suola)	2000 mg
Etyleenidiamiinitetraetikka-	
hapon dinatriumsuola	10 mg
Bentsalkoniumkloridi	10 mg
15 Vesi, juuri tislattu	ad 100 ml
Ponneaine	tarpeen mukaan

Aktiivivaine liuotetaan noin 60 ml:aan juuri tislattua vettä ja tähän lisätään stabilisaattori (etyleenidiamiinitetraetikkahapon dinatriumsuola) ja säilöntäaine (bentsalkoniumkloridi). Sen jälkeen, kun kaikki komponentit ovat täysin liuenneet, saadun liuoksen tilavuus täytetään 100 ml:aan ja liuos täytetään painepulloihin. Pullot suljetaan kaasutiiviisti. Ponneainetta lisätään

25 tarpeen mukaan kaasumuodossa paineessa tai nestemäisessä muodossa.

Esimerkki C: Salva, joka sisältää aktiiviainetta 0,05 painoprosenttia.

	<u>Koostumus</u>	painoprosentti
5	Aktiiviaine	0,05
	Vaseliini	45,00
	Parafiiniöljy	19,60
	Setyylialkoholi	5,00
	Mehiläisvaha	5,00
10	Sorbitoli-sekskvioleaatti	5,00
	p-hydroksibentsoehappoesteri	0,20
	Vesi, demineralisoitu	20,15

Rasva-aineet ja emulgaattorit sulatetaan yhdessä. Säilöntäaine liuotetaan veteen ja liuos emulgoidaan rasvasulatteeseen korotetussa lämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen emulsioon lisätään aktiiviaineen suspensio osassa rasvasulatetta.

20 Esimerkki D: Silmätipat, jotka sisältävät aktiiviainetta 0,3 painoprosenttia.

	<u>Koostumus</u> (10 000 pulloa à 10 ml)	painoprosentti
	Aktiiviaine	0,30
25	Dinatriumfosfaatti	0,31
	Sitruunahappo	0,15
	Natriumkloridi	0,35
	Natriumpyrosulfiitti	0,10
	Bentsalkoniumkloridi	0,01
30	Vesi, demineralisoitu	98,78

Aktiiviaine ja kaikki mainitut lisäaineet sekoitetaan typpiämosfäärissä 80 litraan demineralisoitua vettä. Sen jälkeen, kun kaikki aineosat ovat täysin liuenneet, liuoksen tilavuus säädetään 100 litraksi demineralisoidulla vedellä, steriloidaan autoklaavissa 120 °:ssa 20 minuuttia ja lopuksi suodatetaan steriileissä olosuhteissa mem-

braanisuolettimen (huokosten läpimitta 0,2 µm) lävitse. Aseptisissä olosuhteissa täytetään aina 10 ml suodosta yhteen pulloon, joka on varustettu tippapipetillä.

- 5 Esimerkki E: Tabletit, jotka sisältävät jokainen 50 mg aktiiviatinaetta.

Koostumus (10 000 tablettia)

	Aktiiviatinae	500,0 g
10	Laktoosi	500,0 g
	Perunatärkkelys	352,0 g
	Liivate	8,0 g
	Talkki	60,0 g
	Magnesiumstearaatti	10,0 g
15	Piidioksidi	20,0 g
	(korkeadisperssi)	
	Etanoli	q.s.

- 20 Aktiiviatinae sekoitetaan laktoosin ja 292 g:n kanssa perunatärkkelystä ja seos kostutetaan liivatteen etanoliliuoksella ja granuloidaan seulan lävitse. Kuivauksen jälkeen lisätään loput perunatärkkelyksestä, magnesiumstearaatti, talkki ja piidioksidi ja seos puristetaan tableteiksi, joista jokainen painaa 145 mg ja sisältää 50 mg
- 25 aktiiviatinaetta ja jotka haluttaessa voidaan varustaa murtourilla annostuksen hienompijakoisuutta varten.

Esimerkki F: Lakkatabletit, joista jokainen sisältää 100 mg aktiiviatinaetta.

30

Koostumus (1000 lakkatablettia)

	Aktiiviatinae	100,0 g
	Laktoosi	100,0 g
	Maissitärkkelys	70,0 g
35	Talkki	8,5 g
	Kalsiumstearaatti	1,5 g
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa	2,36 g

Shellakka	0,64 g
Vesi	q.s.
Dikloorimetaani	q.s.

- 5 Aktiiviaine, laktoosi ja 40 g maissitärkkelystä sekoitetaan. Seos kostutetaan liisterillä, joka valmistetaan 15 g:sta maissitärkkelystä ja vedestä (lämmittäen), ja granuloidaan. Granulaatti kuivataan ja jäljellä oleva maissitärkkelys, talkki ja kalsiumstearaatti sekoitetaan
- 10 granulaattiin. Seos puristetaan tableteiksi (jokaisen paino on 280 mg) ja nämä lakataan liuoksella, jossa on hydroksipropyylimetyyliselluloosa ja shellakka dikloorimetaanissa (lakkatabletin lopullinen paino on 283 mg).
- 15 Esimerkki G: Liivatepistokapselit, joista jokainen sisältää 100 mg aktiiviatonetta.

Koostumus (1000 kapselia)

- | | | |
|----|--------------------------|---------|
| | Aktiiviaine | 100,0 g |
| 20 | Laktoosi | 250,0 g |
| | Mikrokiteinen selluloosa | 30,0 g |
| | Natriumlauryylisulfaatti | 2,0 g |
| | Magnesiumstearaatti | 8,0 g |
- 25 Lyofilisoituun aktiiviatoneseen lisätään natriumlauryylisulfaatti seulomalla seulalla, jonka silmäkoko on 0,2 mm. Molempia komponentteja sekoitetaan hyvin. Sen jälkeen lisätään ensin laktoosi seulomalla seulalla, jonka silmäkoko on 0,6 mm, ja lopuksi lisätään mikrokiteinen selluloosa
- 30 seulomalla seulalla, jonka silmäkoko on 0,9 mm. Sitten kaikkia neljää komponenttia sekoitetaan hyvin 10 minuutin ajan. Lopuksi lisätään magnesiumstearaatti seulomalla seulalla, jonka silmäkoko on 0,8 mm. Sekoitetaan edelleen (3 minuuttia), jonka jälkeen liivatepistokapselit, jotka
- 35 ovat kokoa 0, täytetään siten, että jokaiseen tulee 390 mg saatua seosta.

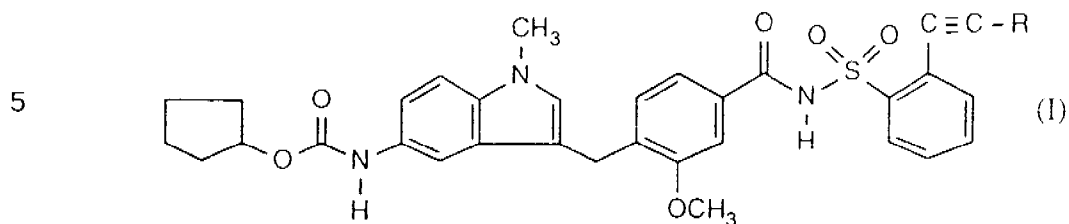
Esimerkki H: Injektio- tai infuusioliuos, joka sisältää 5 mg aktiiviainetta jokaisessa 2,5 ml:n ampullissa.

Koostumus (1000 ampullia)

- | | | |
|---|--------------------------------|---------------|
| 5 | Aktiiviaine | 5,0 g |
| | Natriumkloridi | 22,5 g |
| | Fosfaattipuskuriliuos (pH 7,4) | 300,0 g |
| | Demineralisoitu vesi | 2500,0 ml:aan |
- 10 Aktiiviaine ja natriumkloridi liuotetaan 1000 ml:aan demineralisoitua vettä. Liuos suodatetaan mikrosuodattimen lävitse. Suodokseen lisätään fosfaattipuskuriliuos ja seos täytetään demineralisoidulla vedellä siten, että tilavuudeksi tulee 2500 ml. Annosyksikkömuotojen valmistamiseksi täytetään aina 2,5 ml seosta lasiampulliin, joista jokainen siten sisältää 5 mg aktiiviainetta.
- 15

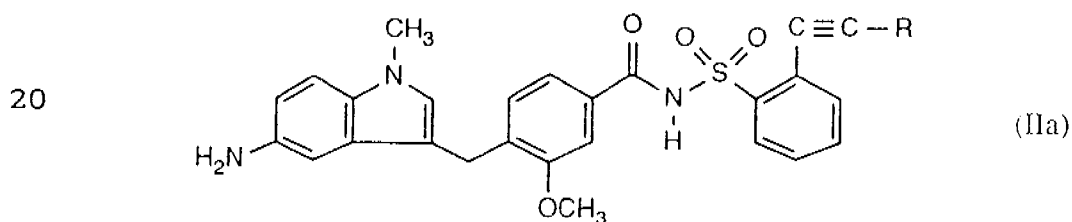
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden

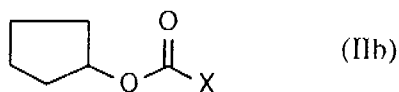


joissa R tarkoittaa vetyä tai C_1 - C_7 -alkyyliä tai joissa R
 10 tarkoittaa rakenneosaa $-alk-R_1$, jolloin alk tarkoittaa
 C_1 - C_7 -alkyleeniä, C_2 - C_7 -alkylideeniä tai C_3 - C_6 -sykloalkyli-
 deeniä ja R_1 tarkoittaa hydroksia, C_1 - C_7 -alkoksia, fenyy-
 li- C_1 - C_7 -alkoksia tai C_2 - C_7 -alkanoyylioksia, valmistamiseksi
 15 vapaassa muodossa tai suolan muodossa, tunnettu
 siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava IIa on

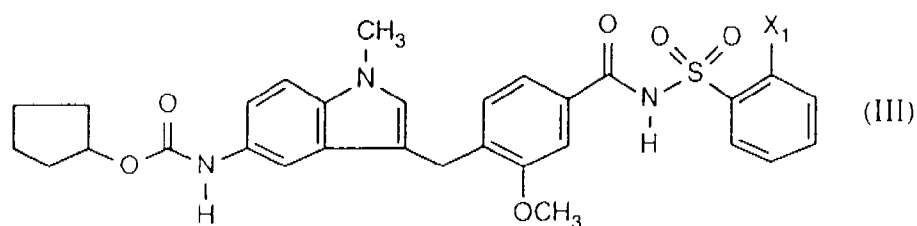


25 tai sen suola saatetaan reagoimaan kaavan IIb mukaisen
 yhdisteen kanssa



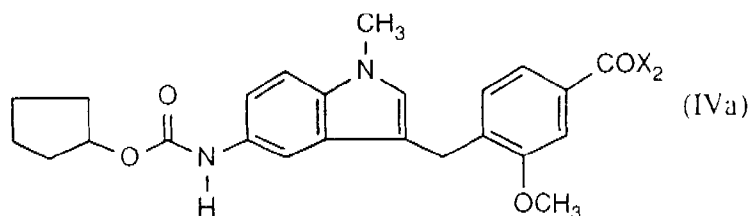
30 jossa X on nukleofuuginen poistuva ryhmä, lohkaisemalla
 yhdiste $H-X$ pois, tai

b) yhdisteessä, jonka kaava III on



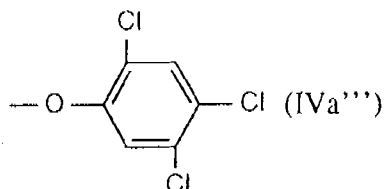
jossa X_1 tarkoittaa tähteeksi $-C\equiv C-R$ muutettavissa olevaa ryhmää, tai sen suolassa X_1 muutetaan tähteeksi $-C\equiv C-R$, tai

10 c) yhdiste, jonka kaava IVa on

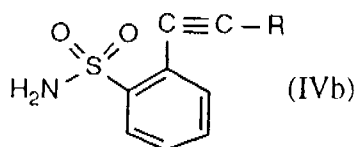


jossa X_2 on (IVa'), (IVa'') tai

20



saatetaan reagoimaan kaavan IVb mukaisen yhdisteen



tai sen suolan kanssa,

ja kulloinkin haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan toiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi ja/tai menetelmän mukaisesti saatavissa oleva, vapaa kaavan I mukainen yhdiste muutetaan suolaksi tai menetelmän mukai-

35

sesti saatavissa oleva kaavan I mukaisen yhdisteen suola muutetaan vapaaksi yhdisteeksi I tai toiseksi suolaksi ja/tai kaavan I mukainen yhdiste tai sen suola eristään.

5

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa vetyä tai C_1 - C_3 -alkyyliä, vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

10

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa rakenneosaa -alk- R_1 , jossa alk tarkoittaa C_1 - C_4 -alkyleeniä tai C_2 - C_5 -alkylideeniä ja R_1 tarkoittaa hydroksia, vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

15

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa rakenneosaa -alk- R_1 , jossa alk tarkoittaa 1,3-propyleeniä, etylideeniä, 2,2-propylideeniä ja R_1 tarkoittaa hydroksia, vapaassa muodossa tai suolan muodossa.

20

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-etynyylibentseenisulfonamidi tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

25

30

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(but-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

35

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-metyyllibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(3-hydroksi-3-metyyllibut-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-[4-[5-(syklopentyylioksikarbonyyliamino)-1-metyyli-indol-3-yylimetyyli]-3-metoksibentsoyyli]-2-(5-hydroksipent-1-yn-1-yyli)-bentseenisulfonamidi tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoinen suola.

10. Menetelmä farmaseuttisen valmisteon valmistamiseksi, joka sisältää aktiiviaiaineena ainakin yhden patenttivaatimuksien 1-9 mukaisen yhdisteen, tunnettu siitä, että aktiiviaiaine työstetään ainakin yhden farmaseuttisen kantoaineen kanssa.