



FI000091863B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****91863**

C (16) Patentti myönnetty
Patent mottolat 25 03 1994

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 401/04 // (C 07D 401/04, 209:14, 211:26)

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	890123
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	11.01.89
(24) Alkuperä - Löpdag	11.01.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	15.07.89
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	13.05.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
14.01.88 GB 8800795 P	01.08.88 GB 8818260 P

(71) Hakija - Sökande

1. Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd, 3, Doshomachi 4-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka 541, Japan, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Matsuo, Masaaki, 2-1-619, Nakasakurazuka 5-chome, Toyonaka-shi, Osaka 560, Japan, (JP)
2. Manabe, Takashi, 8-2, Tokiwadai 3-chome, Toyono-cho, Toyono-gun, Osaka 563-01, Japan, (JP)
3. Shigenaga, Shinji, 2-503-803, Minamiochiai 2-chome, Suma-ku, Kobe-shi, Hyogo 654-01, Japan, (JP)
4. Matsuda, Hiroshi, 3-3, Mitsuyanaka 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532, Japan, (JP)

(74) Asiamies - Ombud: Leitinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

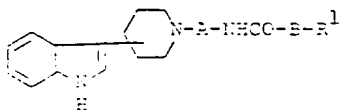
**Menetelmä valmistaa terapeuttisesti vaikuttavia indolyylipiperidiiniyhdisteitä
Förfarande för framställning av terapeutiskt verksamma indolylpiperidinderivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 58975 (C 07D 401/14), EP A 157420 (C 07D 295/12)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Kuvauksen kohteena on yhdiste, jonka
kaava on :



jossa R¹ on arvvi substituoituna
substituentilla (substituenteil-
la), joka on valittu ryhmästä,
johon kuuluvat hydroksi,
suojattu hydroksi, halogeeni ja
alempi alkoksi,

A on alempi alkyleeni, ja

B on alempi alkenyleeni,

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät
suolat,
ja tämän yhdisteen valmistusmenetelmät.

Näitä yhdisteitä voidaan käyttää aller-
giatautien hoitamiseen ihmisillä ja
eläimillä.

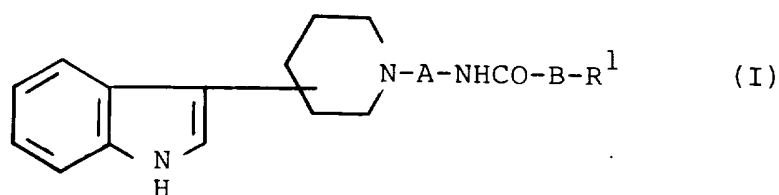
Uppfinningen avser en förening med
formeln (I), där

R¹ är aryl substituerad med en substi-
tuent (substituenter), som valts från
en grupp bestående av hydroxi, skyddad
hydroxi, halogen och lägre alkoxi,
A är lägre alkylen, och
B är lägre alkenylen,
och dess farmaceutiskt godtagbara salter,
och förfaranden för framställning av
denna förening.

Dessa föreningar kan användas vid behand-
ling av allergisjukdomar hos människor
och djur.

Menetelmä valmistaa terapeuttisesti vaikuttavia indolyylipiperidiiniyhdisteitä - Förfarande för framställning av terapeutiskt verksamma indolylpiperidinderivat

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä, jonka kaava (I) on:



jossa

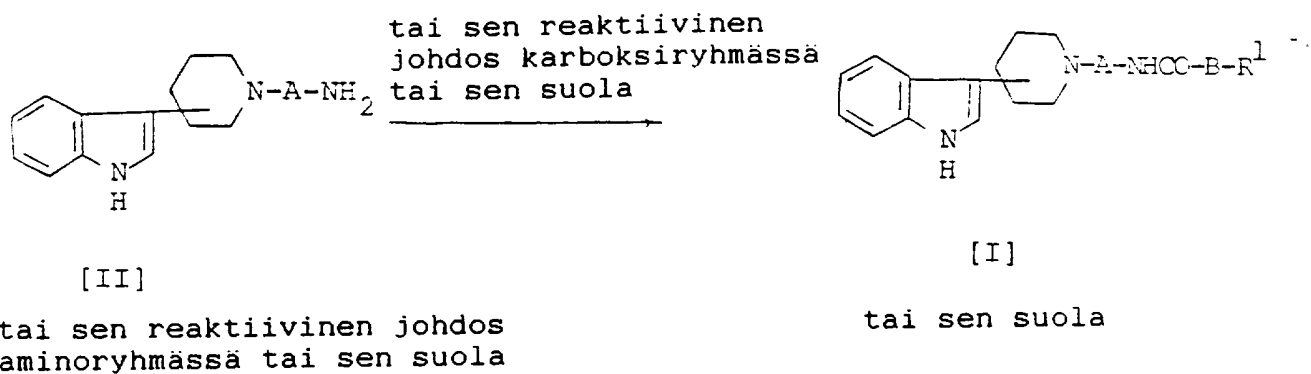
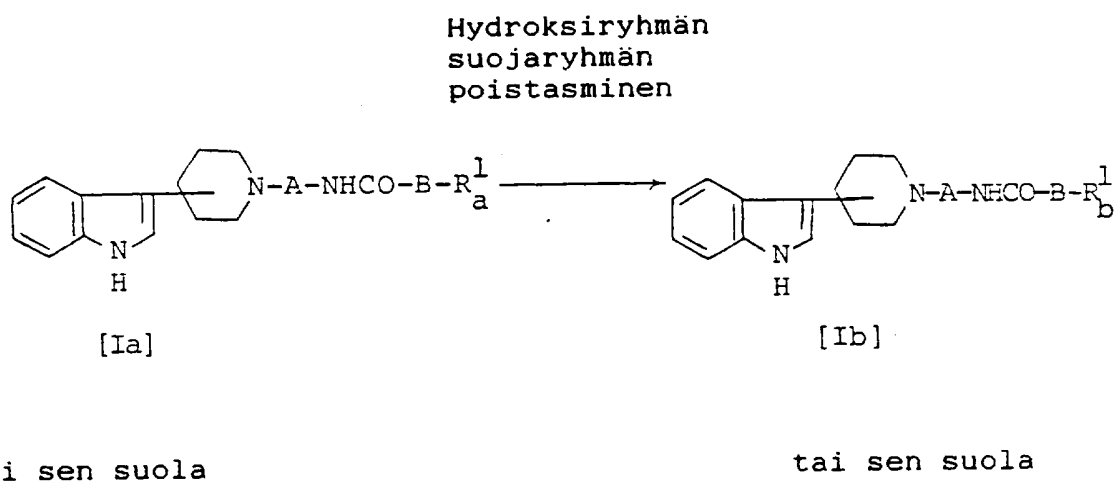
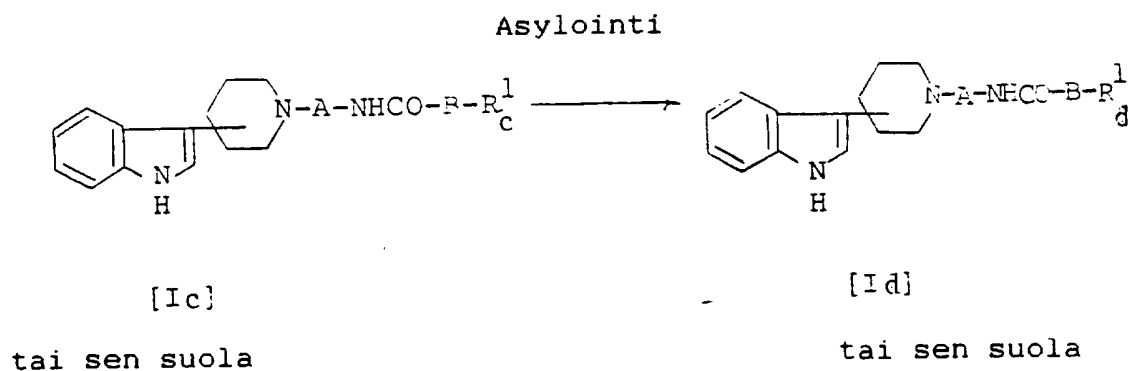
R^1 on fenyyli substituoituna yhdellä tai useammalla ryhmällä seuraavista: alempi alkyyli, hydroksi, alempi alkanoyylioksi, alempi alkoksikarbonyylioksi, halogeeni ja alempi alkoksi, A on alempi alkyleeni, ja B on alempi alkenyleeni, tai sen suolaa.

Tarkemmin sanoen keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa indolyylipiperidiiniyhdisteitä, joilla voidaan hoitaa allergenisia tauteja ihmisillä ja eläimillä.

Eräitä indolyylipiperidiiniyhdisteitä, joilla on allergeeniaa ehkäisevä aktiivisuus, on jo tunnettu, kuten on kuvattu brittiläisessä patenttihakemuksessa n:o 2093455.

Eräät amidijohdokset, joilla on allergiaa ehkäisevä aktiivisuus, on jo tunnettu, kuten on kuvattu eurooppalaisessa patenttihakemuksessa n:o 157420.

Kohdeyhdiste (I) tai sen suola voidaan valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa havainnollistetuilla menetelmillä.

Menetelmä 1Menetelmä 2Menetelmä 3

jossa R^1_a on fenyyli substituoituna suojatulla alempi alkoksi(alempi)alkoksi(alempi)alkoksilla, alempi alkoksi(alempi)alkoksi(alempi)alkoksilla ja halogeenilla, alempi alkoksi(alempi)alkoksi(alempi)alkoksilla ja alempi alkoksilla tai alempi alkoksi(alempi)alkoksi(alempi)alkoksilla ja alempi alkoksilla,

R^1_b on fenyyli substituoituna hydroksilla, hydroksilla ja

halogeenilla, hydroksilla ja alempi alkyylillä, tai hydroksilla ja alempi alkoksilla,

R^1_c on fenyyli substituoituna hydroksilla, tai hydroksilla ja alempi alkoksilla,

R^1_d on fenyyli substituoituna alempi alkoksikarbonyylillä, tai asyylioksilla valittuna alempi alkanoyylioksisista ja alempi alkoksikarbonyylioksisista ja alemmalta alkoksilla, ja

R^1 , A ja B tarkoittavat kukin samaa kuin edellä.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti esimerkkien avulla tämän keksinnön piiriin kuuluvia määritelmiä, joita tässä julkaisussa on käytetty.

Nimitys "alempi" tarkoittaa 1 - 6 hiiliatomista ryhmää, ellei toisin ole mainittu.

Sopiva "asyylioksi" voi olla alempi alkanoyylioksi, esim. formylylioksi, asetyylioksi, propionyylioksi, butyryylioksi, isobutyryylioksi, valeryylioksi, isovaleryylioksi, pivaloyylioksi, heksanoyylioksi, 3,3-dimetyyllibutyryylioksi jne.

Sopiva "halogeeni" on fluori, kloori, bromi ja jodi.

Sopiva "alempi alkoksi" voi olla suora tai haarautunut kuten metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, tert-butoksi, pentyylioksi, heksyylioksi tai vastaava, joista suositeltu on C_1 - C_4 alkoksi ja kaikkein suositelluin metoksi.

Sopiva "alempi alkyleeni" voi olla suora tai haarautunut kuten metyleeni, etyleeni, trimetyyleeni, tetrametyyleeni, etyylietyleeni, propyleeni, pentametyyleeni, heksametyyleeni tai vastaava.

Sopiva "alempi alkenyleeni" voi olla vinyleeni, propenyleeni, butenyleeni, pentenyleeni, butadienyleeni, pentadienyleeni tai vastaava.

Kohdeyhdisteen [I] sopivat farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ovat tavanomaisia toksittomia suoloja. Niitä ovat metallisuola kuten alkalimetallisuola [esim. natriumsuola, kaliumsuola jne] ja maa-alkalimetallisuola [esim. kalsiumsuola, magnesiumsuola jne], happoadditiosuola kuten orgaanisen hapon additiosuola [esim. formaatti, asetaatti, trifluoriaseatti, fumaraatti, maleaatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti, tolueenisulfonaatti jne], epäorgaanisen hapon additiosuola [esim. hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, fosfaatti jne], suola aminohapon kanssa [esim. asparagiinihapposuola, glutamiinihapposuola jne] ja vastaava.

Yhdisteiden [Ia], [Ib] ja [Ic] suoloista menetelmissä 2 ja 3 on huomattava, että nämä yhdisteet sisältyvät yhdisteen [I] piiriin. Sopivat esimerkit näiden yhdisteiden suoloista voivat siten olla samoja kuin mitä on annettu kohdeyhdisteen [I] yhteydessä.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti menetelmiä, joilla esillä keksinnön mukaisia kohdeyhdisteitä [I] valmistetaan.

Menetelmä

Kohdeyhdiste [I] tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste [II] tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola reagoimaan yhdisteen [III] tai sen karboksiryhmän reaktiivisen johdoksen tai suolan kanssa.

Sopiva reaktiivinen johdos yhdisteen [II] aminoryhmässä voi olla Schiff'in emästyyppinen imino tai sen tautomeerinen enamiinityyppinen isomeeri, joka on muodostettu saattamalla yhdiste [II] reagoimaan karbonyyliyhdisteen, kuten aldehydin, ketonin tai vastaavan kanssa; silyylijohdos, joka on muodostettu saattamalla yhdiste [II] reagoimaan silyyliyhdisteen, kuten bis-(trimetyylisilyyli)asetamidin, mono(trimetyylisilyyli)asetamidin, bis(trimetyylisilyyli)urean tai vastaavan kanssa; ja johdos, joka on muodostettu saattamalla yhdiste [II] reagoimaan fosforitrikloridin tai fosgeenin kanssa, tai vastaava.

Yhdisteen [II] ja sen reaktiivisen johdoksen sopivien suolojen suhteen voidaan viitata happoadditiosuoloihin, joista on annettu esimerkkejä yhdisteen [I] yhteydessä.

Yhdisteen [III] sopiva reaktiivinen johdos karboksiryhmässä voi olla happohalogenidi, happoanhydridi, aktivoitu amidi, aktivoitu esteri ja vastaava. Reaktiivisista johdoksista voivat olla sopivia esimerkkejä happokloridi; happoatsidi; sekahappoanhydridi sellaisten happojen kanssa kuin substituoitu fosforihappo [esim. dialkyylifosforihappo, fenyylifosforihappo, difenyylifosforihappo, dibentsyylifosforihappo, halogenoitu fosforihappo jne], dialkyylifosforihapoke, rikkihapoke, tiorikkihappo, rikkihappo, sulfonihappo [esim. metaanisulfonihappo jne], alifaattinen karboksyylihappo [esim. etikkahappo, propionihappo, voihiappo, isovoihiappo, pivaliinihiappo, pentaanihiappo, isopentaanihiappo, 2-etyylivoihiappo, trikloorietikkahappo jne] tai aromaattinen karboksyylihappo [esim. bentsoehappo jne]; symmetrinen happoanhydridi, aktivoitu amidi imidatsolin, 4-substituoidun imidatsolin, dimetyylipyratsolin, triatsolin tai tetratsolin kanssa; tai aktivoitu esteri [esim. syanometyyliesteri, metoksimetyyliesteri, dimetyyli-iminometyyli $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ esteri, vinyyliesteri, propargyyliesteri, p-nitrofenyyliesteri, 2,4-dinitrofenyyliesteri, trikloorifenyyliesteri, pentakloorifenyyliesteri, mesyyliifenyyliesteri, fenyyliatsofenyyliesteri, fenyyilitioesteri, p-nitrofenyyilitio-

esteri, p-kresyyllitioesteri, karboksimeetyyllitioesteri, pyra-nyyliesteri, pyridyyliesteri, karboksimeetyyliesteri, 8-kino-lyyllitioesteri jne], tai esteri N-hydroksiyhdisteen kanssa [esim. N,N-dimetyylihydroksiamiini, 1-hydroksi-2-(1H)-pyrido-ni, N-hydroksi-sukkinimidi, N-hydroksiftalimidi, 1-hydroksi-1H-bentsotriatsoli jne] ja vastaava. Nämä reaktiiviset johdok-set voidaan haluttaessa valita näistä käytettävän yhdisteen [III] laadun perusteella.

Yhdisteen [III] ja sen reaktiivisen johdokset sopiva suola voi olla emässuola kuten alkalimetallisuola [esim. natriumsuola, kaliumsuola jne], maa-alkalimetallisuola [esim. kalsiumsuola, magnesiumsuola jne], ammoniumsuola, orgaanisen emäksen suola [esim. trimetyyliamiinisuola, trietyyliamiinisuola, pyridii-nisuola, pikoliinisuola, disykloheksyyliamiinisuola, N,N'-di-bentsyylietyleenidiamiinisuola jne], tai vastaava.

Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten vedessä, alkoholissa [esimerkiksi metanoli, etanoli jne.], asetonissa, dioksaanissa, asetonitriilissä, klorofo-rmissa, metyleenikloridissa, etyleenikloridissa, tetrahydrofu-raanissa, etyyliasetaatissa, N,N-dimetyyliformamidissa, pyri-diinissä tai missä muussa tahansa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Näitä tavanomaisia liuottimia voidaan käyttää myös seoksena veden kanssa.

..

∴

Kun tässä reaktiossa yhdiste [III] käytetään vapaan hapon muodossa tai suolamuodossaan, reaktio suoritetaan mieluummin tavanomaisen kondensointiaineen läsnäollessa. Näitä ovat esimerkiksi N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidi; N-sykloheksyy-li-N'-morfoliinoetyylikarbodi-imidi; N-sykloheksyyli-N'-(4-dietyyliaminosykloheksyyli)karbodi-imidi; N-etyyli-N'-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodi-imidi; N,N'-karbonyylibis-(2-metyyli-imidatsoli); pentametyleeniketeeeni-N-sykloheksyyli-imiini; difenyyliketeeeni-N-sykloheksyyli-imiini; etoksiasety-leeni; 1-alkoksi-1-kloorietyleenini; trialkyylifosfiitti; etyy-lipolyfosfaatti; isopropyylipolyfosfaatti; fosforioksikloridi

. .

(fosforyylikloridi); fosforitrikloridi; difenyylifosforyyliatsidi; difenyylifosfiinikloridi; tionyylikloridi; oksalyylikloridi; alempi alkyylihalogeeniformaatti [esim. etyyliklooriformaatti, isopropyliklooriformaatti jne]; trifenyylifosfiini; 2-etyyli-7-hydroksibentsisoksatsoliumsuola; 2-etyyli-5-(m-sulfofenyyli)isoksatsoliumhydroksidi-molekyylin sisäinen suola; 1-(p-klooribentseenisulfonyylioksi)-6-kloori-1H-bentsotriatsooli; niin kutsuttu Vilsmeierin reagenssi, joka on valmistettu saattamalla N,N-dimetyyliformamidi reagoimaan tionyylikloridin, fosgeenin, trikloorimetyyliklooriformaatin, fosforioksidikloridin jne. kanssa; tai vastaava.

Reaktio voidaan suorittaa myös epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen, kuten alkalimetallibikarbonaatin, tri(alempi alkyyli)-amiinin, pyridiinin, N-(alempi)alkyyli-morfoliinin, N,N-di(alempi)alkyylibentsyyliamiinin tai vastaavan läsnäollessa.

Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäädyttämällä - lämmittämällä.

Menetelmä 2

Yhdiste [Ib] tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä [Ia] tai sen suolasta hydroksiryhmän suojarahma.

... Tämä reaktio suoritetaan tavanomaisella menetelmällä, kuten hydrolysoimalla, pelkistämällä tai vastaavasti.

Hydrolyysi suoritetaan emäksen ja hapon, mukaan lukien Lewis'in hapon läsnäollessa.

... Sopiva emäs voi olla epäorgaaninen emäs ja orgaaninen emäs kuten alkalimetalli [esim. natrium, kalium jne.], maa-alkalimetalli [esim. magnesium, kalsium jne.], niiden hydroksidi tai karbonaatti tai bikarbonaatti, trialkyyliamiini [esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini jne.], pikoliini, 1,5-diatsabi-

..

syklo[4.3.0]non-5-eeni, 1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani,
1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-eeni tai vastaava.

Sopiva happo voi olla orgaaninen happo [esim. muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, trikloorietikkahappo, trifluori-
etikkahappo, metaanisulfonylhappo, p-tolueenisulfonylhappo jne.]
ja epäorgaaninen happo [esim. suolahappo, bromivetyhappo,
rikkihappo, kloorivety, bromivety, fluorivety jne.].

Eliminointi käyttämällä Lewis'in happoa, kuten trihalogeeni-
etikkahappo [esimerkiksi trikloorietikkahappo, trifluorietik-
kahappo jne.] tai vastaava suoritetaan mieluummin kationeja
sieppaavien aineiden [esimerkiksi anisoli, fenoli jne.] läsnä-
ollessa.

Reaktio suoritetaan tavallisesti liuottimessa, kuten vedessä,
alkoholissa [esimerkiksi metanoli, etanoli jne.], metyleenik-
loridissa, kloroformissa, tetrafluorimetaanissa, tetrahydrofu-
raanissa, näiden seoksessa tai missä tahansa muussa liuotti-
messa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Liottimena
voidaan käyttää myös nestemäistä emästä tai happoa. Reaktio-
lämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti
jäähdyttämällä - kuumentamalla.

Eliminointireaktiossa käytettävä pelkistysmenetelmä voi olla
kemiallinen pelkistäminen ja katalyyttinen pelkistäminen.

Sopivia pelkistimiä, joita voidaan käyttää kemiallisessa
pelkistämisessä, ovat metallin [esimerkiksi tina, sinkki,
rauta jne.] tai metalliyhdisteen [esimerkiksi kromikloridi,
kromiasetaatti jne.] ja orgaanisen tai epäorgaanisen hapon
[esimerkiksi muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo,
trifluorietikkahappo, p-tolueenisulfonylhappo, suolahappo,
bromivetyhappo jne.] yhdistelmät.

Katalyyttiseen pelkistämiseen sopivia katalyyttejä ovat ta-
vanomaiset katalyytit kuten platinakatalyytit [esim. plati-

nalevy, sienimäinen platina, platinamusta, kolloidaalinen platina, platinaoksidi, platinalanka jne.], palladiumkatalyytit [esim. sienimäinen palladium, palladiummusta, palladiumoksidi, palladium/hiili, kolloidaalinen palladium, palladium/bariumsulfaatti, palladium/bariumkarbonaatti jne.], nikkelikatalyytit [esim. pelkistetty nikkeli, nikkelioksidi, Raney-nikkeli jne.], kobolttikatalyytit [esim. pelkistetty koboltti, Raney-koboltti jne.], rautakatalyytit [esim. pelkistetty rauta, Raney-rauta jne.], kuparikatalyytit [esim. pelkistetty kupari, Raney-kupari, Ullman-kupari jne.] ja vastaava.

Pelkistäminen suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, propanolissa, N,N-dimetyyliformamidissa tai niiden seoksessa. Siinä tapauksessa, että edellä mainitut, kemiallisessa pelkistämisessä käytettävät hapot ovat nestemäisiä, niitä voidaan lisäksi käyttää myös liuottimena. Katalyyttiseen pelkistämiseen käytettävä liuotin voi myös olla edellä mainittu liuotin tai muu tavanomainen liuotin, kuten dietyylieetteri, dioksaani, tetrahydrofuraani jne. tai näiden seos.

Tämän pelkistämisen reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio suoritetaan tavallisesti jäähdyttäen - kuumentuen.

Menetelmä 3

Kohdeyhdiste [Ic] tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste [Ib] tai sen suola reagoimaan asylointiaineen kanssa.

Sopivia asylointiaineita ovat vastaavat karboksyylihapo- tai sulfonihappoyhdisteet, jotka voidaan esittää kaavalla R^2-OH , jossa R^2 on asyyli, ja niiden reaktiiviset johdokset.

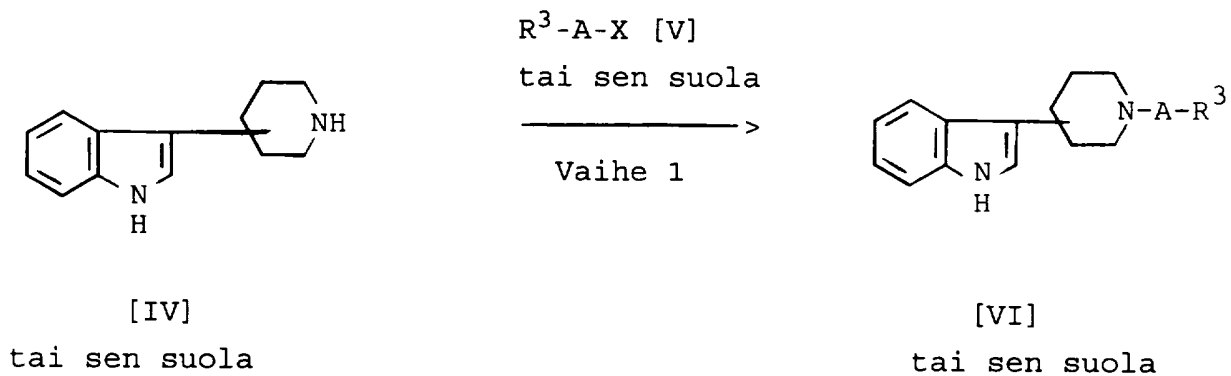
Sopiva "asyyli" voi olla sama asyyliryhmä, josta edellä on annettu esimerkkejä "asyylioksin" yhteydessä.

Mainitut sopivat reaktiiviset johdokset voivat olla johdokset yhdisteen [III] karboksiryhmissä, joista edellä on annettu esimerkkejä. Tällaisten reaktiivisten johdosten laatu voidaan valita liitettävän asyyliryhmän laadun perusteella.

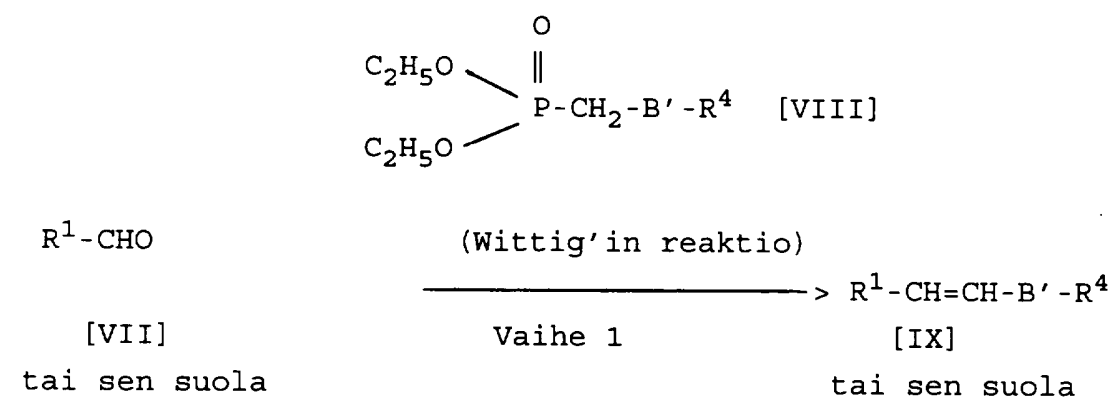
Reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten metyleenikloridissa, kloroformissa, bentseenissä, toluenissa, pyridiinissä, dietyylieetterissä, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, asetonissa, asetonitriilissä, etyyliasetaatissa, N,N-dimetyyliformamidissa tai missä tahansa muussa orgaanisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti reaktioon. Siinä tapauksessa, että asylointiaine on neste, sitä voidaan käyttää myös liuottimena. Siinä tapauksessa, että karboksyylihappoyhdisteet käytetään asylointiaineena vapaan hapon tai suolan muodossa, reaktio on suositeltavaa suorittaa tavanomaisen kondensointiaineen, kuten N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidin tai vastaavan läsnäollessa. Reaktiolämpötila ei ole kriittinen. Reaktio voidaan suorittaa jäähdyttäen, ympäristön lämpötilassa tai kuumentaen.

Tämä reaktio suoritetaan mieluummin epäorgaanisen emäksen esimerkiksi alkalimetallihydroksidin, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin tai alkalimetallikarbonaatin tai vetykarbonaatin, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natriumvetykarbonaatin tai kaliumvetykarbonaatin läsnäollessa tai orgaanisen emäksen, esimerkiksi tertiäärisen amiinin, kuten trietyyliamiinin, pyridiinin, N-metyylimorfoliinin tai N,N'-dimetyylianiiliinin läsnäollessa.

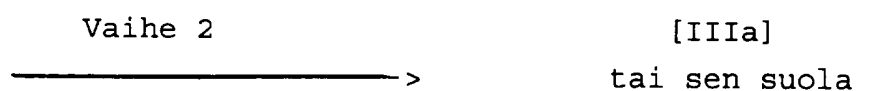
Eräät lähtöyhdisteet [II] ja [III] ovat uusia. Ne voidaan valmistaa seuraavissa reaktiokaavioissa havainnollistetuilla menetelmillä.

Menetelmä A

Aminoryhmän suojaryhmän
poistaminen

Menetelmä B

Karboksiryhmän suojaryhmän
poistaminen



joissa R^3 on suojattu amino,
 R^4 on suojattu karboksi,
 B' on alempi alkyleeni tai alempi alkenyleeni,
 X on poistuva ryhmä,
 R^1 ja A tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä.

Sopiva "suojattu amino" voi olla asyyliamino kuten substituoitu tai substituoidun alempi alkanoyyliamino [esim. formyyliaamino, asetyyliamino, propionyyliamino, trifluoriasetyyliamino jne.], ftaloyyliamino, alempi alkoksikarbonyyliamino [esim. tert-butoksikarbonyyliamino, tert-amylioksikarbonyyliamino jne.], substituoitu tai substituoidun aralkyylioksikarbonyyliamino [esim. bentsyylioksikarbonyyliamino, p-nitrobentsyylioksikarbonyyliamino jne.], substituoitu tai substituoidun areenisulfonyyliamino [esim. bentseenisulfonyyliamino, tosyyliaamino jne.], nitrofenyyli-sulfonyyliamino tai vastaava, aralkyyliamino [esim. trityyliamino, bentsyyliamino jne.] tai vastaava.

Sopiva "suojattu karboksi" voi olla karboksiryhmä suojattuna tavanomaisella suojaryhmällä kuten alempi alkoksikarbonyyli [esim. metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, propoksikarbonyyli, isopropoksikarbonyyli, butoksikarbonyyli, sek-butoksikarbonyyli, iso-butoksikarbonyyli, tert-butoksikarbonyyli, pentyylioksikarbonyyli, neopentyylioksikarbonyyli, heksyylioksikarbonyyli jne.], valinnaisesti substituoitu ar(alempi)alkoksikarbonyyli, esimerkiksi mono- tai di- tai trifenyyli(alempi)alkoksikarbonyyli, joka voi olla substituoitu nitrolla [esim. bentsyylioksikarbonyyli, 4-nitrobentsyylioksikarbonyyli, bentshydrylioksikarbonyyli, trityylioksikarbonyyli jne.] tai vastaava.

Sopiva "poistuva ryhmä" voi olla happotähde kuten halogeeni [esim. kloori, bromi, fluori ja jodi], sulfonyylioksi [esim. mesyylioksi, tosyylioksi, fenyyli-sulfonyylioksi jne.] tai vastaava.

Seuraavassa on selitetty yksityiskohtaisesti lähtöyhdisteiden valmistusmenetelmiä.

Menetelmä A

Vaihe 1

Yhdiste [VI] tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste [IV] tai sen suola reagoimaan yhdisteen [V] tai sen suolan kanssa.

Yhdisteiden [IV], [V] ja [VI] sopivat suolat voivat olla happoadditiosuoloja, joista on annettu esimerkkejä yhdisteen [I] yhteydessä.

Tämä reaktio suoritetaan tavallisesti tavanomaisessa liuottimessa, kuten vedessä, alkoholissa [esimerkiksi metanoli, etanoli, isopropyylialkoholi jne.], dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, N,N-dimetyyliformamidissa, metyleenikloridissa, kloroformissa, tetrakloorimetaanissa tai missä tahansa muussa tavanomaisessa liuottimessa, joka ei vaikuta haitallisesti tähän reaktioon, tai näiden seoksissa.

Reaktio suoritetaan ympäristön lämpötilassa, lämmittäen tai kuumentaan, vaikkakaan reaktiolämpötila ei ole kriittinen.

∴ Tämä reaktio voidaan myös suorittaa epäorgaanisen emäksen, esimerkiksi alkalimetallihydroksidin, kuten natriumhydroksidin tai kaliumhydroksidin tai alkalimetallikarbonaatin tai -vetykarbonaatin, kuten natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natriumvetykarbonaatin tai kaliumvetykarbonaatin läsnäollessa
∴ tai orgaanisen emäksen, esimerkiksi tertiäärin amiinin, kuten trietyyliamiinin, pyridiinin tai N,N-dimetyylianiilin läsnäollessa.

Tämä reaktio voidaan suorittaa myös alkalimetallihalogenidin kuten natriumjodidin tai kaliumjodidin läsnäollessa.

.

Vaihe 2

Yhdiste [II] tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä [VI] tai sen suolasta aminoryhmän suojaryhmä.

Tämä eliminointireaktio voidaan suorittaa tavalliseen tapaan. Tämän reaktion reaktiotavan [esim. hydrolyysi, pelkistäminen jne.] ja reaktion olosuhteiden [esim. happo, emäs, katalyytti, liuotin, reaktiolämpötila jne.] suhteen voidaan viitata tietoihin, jotka koskevat aminoryhmän suojaryhmän tavanomaisia eliminointireaktioita.

Menetelmä BVaihe 1

Yhdiste [IX] tai sen suola voidaan valmistaa saattamalla yhdiste [VII] tai sen suola reagoimaan yhdisteen [VIII] kanssa.

Yhdisteiden [VII] ja [IX] sopivat suolat voivat olla samoja kuin mitä on annettu esimerkkejä yhdisteen [III] yhteydessä.

Tämä reaktio on nk. Wittig'in reaktio. Reaktiotavan ja reaktion olosuhteiden suhteen viitataan tavanomaiseen Wittig'in reaktion vastaaviin tietoihin.

Vaihe 2

Yhdiste [III] tai sen suola voidaan valmistaa poistamalla yhdisteestä [VIII] tai sen suolasta karboksiryhmän suojaryhmä.

Tämä eliminointireaktio suoritetaan tavalliseen tapaan. Tämän reaktion reaktiotavan [esim. hydrolyysi, pelkistäminen jne.] ja reaktion olosuhteiden [esim. happo, emäs, katalyytti, liuotin, reaktiolämpötila jne.] suhteen voidaan viitata tietoihin, jotka liittyvät karboksiryhmän suojaryhmän tavanomaiseen eliminointireaktioon.

Edellä mainituilla menetelmillä 1, 2, 3, A ja B saadut yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisella menetelmällä, kuten pulverisoimalla, kiteyttämällä uudelleen, pylväskromatograafisesti, saostamalla uudelleen tai vastaavasti.

Huomattakoon, että kukin kohdeyhdiste [I] ja lähtöyhdiste voi sisältää yhden tai useamman stereoisomeerin johtuen asymmetrisestä hiiliatomista (-atomeista) ja/tai hiili-hiili-kaksoissidoksesta (so. Z-isomeeri ja E-isomeeri). Kaikki tällaiset isomeerit ja niiden seokset sisältyvät tämän keksinnön piiriin.

Uudella indolyylipiperidiiniyhdisteellä [I] ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on allergiaa ehkäisevä aktiivisuus, ja ne ovat hyödyllisiä allergiatautien, kuten allergeenisen astman, allergeenisen riniitin, allergeenisen konjunktiviitin, kroonisen urticarian tai vastaavien hoidossa tai profylaksiassa.

Tämän keksinnön mukaista yhdistettä [I] ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa voidaan käyttää tavanomaisina kiinteinä, puolikiinteinä tai nestemäisinä farmaseuttisina valmisteina seoksena oraaliseen, parenteraaliseen tai ulkoiseen antamiseen sopivien tavanomaisten orgaanisten tai epäorgaanisten kantajien tai apuaineiden kanssa. Aktiiviset ainesosat voidaan sekoittaa tavanomaisten, toksittomien, farmaseuttisesti hyväksyttävien kantajien kanssa muodon ollessa esimerkiksi tabletti, pelletti, kapseli, laastari, lääkepuikko, liuos, emulsio tai suspensio tai mikä tahansa käyttöön sopiva muoto. Käyttökelpoiset kantajat eivät rajoitu mihinkään määrättyyn ryhmään. Siten voidaan käyttää kiinteiden, puolikiinteiden tai nestemäisten valmisteiden valmistamiseen sopivia tavanomaisia kantajia, kuten vettä, glukoosia, laktoosia, arabikumia, gelatiinia, mannitolia, tärkkelyspastaa, magnesiumtrisilikaattia, talkkia, maissitärkkelystä, keratiinia, kolloidaalista siliakaa, perunatärkkelystä ja ureaa tai muita kantajia. Myös apuaineita, stabilointiaineita, sakeuttimia ja väriaineita sekä aromiaineita voidaan lisätä.

Tämän keksinnön mukaisten kohdeyhdisteiden [I] annos tai terapeuttisesti tehokas määrä voi vaihdella riippuen kunkin yksittäisen hoidettavan potilaan iästä ja oireista. Yleisesti sanoen aktiivisia ainesosia annetaan taudin hoitamista varten päiväannoksena, joka on noin 0,1 - 1100 mg/kg, mieluummin 0,1 - 10 mg/kg.

Seuraavassa on annettu farmakologisten testien tuloksia eräille tyypillisille kaavan [I] mukaisille yhdisteille (yhdisteet A-F) kohdeyhdisteen [I] hyödyllisyyden osoittamiseksi, sekä tunnetuille yhdisteille, yhdiste 1 (EP 58 975) ja yhdiste 2 (EP 157 420).

Testatut yhdisteet

- Yhdiste A: 1-{4-[5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]butyyli}-4-(3-indolyyli)piperidiini
- Yhdiste B: 1-{2-[5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli}-4-(3-indolyyli)piperidiini
- Yhdiste C: 1-{2-[5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli}-4-(3-indolyyli)piperidiini
- Yhdiste D: 1-{2-[5-(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli}-4-(3-indolyyli)piperidiini
- Yhdiste E: 1-{2-[5-(4-asetoksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli}-4-(3-indolyyli)piperidiini

- Yhdiste F: 1-{2-[5-(3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli}-4-(3-indolyyli)piperidiini
- Yhdiste 1: 1-{2-[5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyli]aminoetyyli}-4-bentshydrok-sipiperidiini
- Yhdiste 2: N-{2-[4-(3-indolyyli)piperidiino]etyyli}bentsimidatsoloni

Testi 1

Antagonistinen vaikutus anafylaktiseen astmaan marsuilla

Käytettiin Hartley-kannan urosmarsuja, joiden paino oli 305 - 400 g. Nämä eläimet herkistettiin injisoimalla intravenöösisti 0,5 ml eläintä kohti kaniinin antiseerumia munanvalkuaisen albumiinia vastaan (PCA-vasta-aine-tiitteri 4.000). 24 tunnin kuluttua eläimet laitettiin yksitellen 5,3 litran muovikammioihin. Kaupallisen suihkutuslaitteen avulla jokaiseen kammioon suihkutettiin 0,16 ml/min. 5-prosenttista munanvalkuaisen albumiinin liuosta aerosolina 2 minuutin ajan. 30 minuuttia ennen munanvalkuaisen albumiinin liuoksen suihkuttamista annettiin testattu yhdiste eri konsentraatioissa. Jokainen annosryhmä sisälsi 5 eläintä. Anafylaksiaan kohdistuva profylaktinen vaikutus ilmoitettiin testatun yhdisteen kullekin annetulle konsentraatiolle ED₅₀-arvona, joka määritettiin niiden marsujen lukumäärän avulla, jotka olivat elossa vähintään 2 tuntia antigeenin suihkuttamisen jälkeen.

Näin saadut arvot on annettu seuraavassa taulukossa.

Testin tulokset

Testattu yhdiste	Profylaktinen vaikutus ED ₅₀ (mg/kg)
A	0,5
C	0,5
1	> 100

Testi 2

Anti-SRS-A-aktiivisuus

Peritoneaaliset eksudaattisolut kerättiin glykogeenillä injisoiduista SD-rotista ja säädettiin Tyrod'in liuoksella 1×10^7 solua/ml tiheyteen. 1 ml solususpensiota inkuboitiin indometasiinin ($10 \mu\text{m/ml}$) ja testattavan yhdisteen kunkin eri konsentraation kanssa 10 minuuttia ja sen jälkeen inkuboitiin vielä 10 minuuttia Ca^{++} -jonoforin (A23187, $1 \mu\text{m/ml}$) kanssa. Supernatantti otettiin talteen sentrifugoimalla ja SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis)-aktiivisuus määritettiin marsun eristetyn ileumin supistuvuutena mepyramiinin, atropiinin ja metysergidin läsnäollessa.

Tulokset ilmoitettiin SES-A:n synteesiä tai peritoneaalisista eksudaattisoluista vapautumista 50 % ehkäisevänä konsentraationa.

Testattu yhdiste	Inhiboida konsentraatio IC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
B	0,91
C	0,68
D	0,6
E	0,23
F	0,65
2	50

Seuraavat valmistusesimerkit ja esimerkit havainnollistavat yksityiskohtaisemmin esillä olevaa keksintöä.

Valmistusesimerkki 1

Seosta, joka sisälsi 4-(3-indolyyli)piperidiiniä (7,88 g), N-(2-bromietyyli)ftalimidiä (10,0 g) ja natriumvetykarbonaattia (3,64 g) kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (93 ml), kuumennettiin 68 - 74°C:ssa 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin jääveteen (1000 ml). Saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin metanolilla, jolloin saatiin 1-(2-ftalimidoetyyli)-4-(3-indolyyli)piperidiini (5,53 g).

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,3 - 3,4 (11H,m), 3,77 (2H,t,J=6,0Hz),
6,8 - 7,8 (5H,m), 7,89 (4H,m), 10,73
(1H,s)

MASSA: 373 (M⁺), 213

Valmistusesimerkki 2

4-(3-Indolyyli)piperidiinin (7,47 g), N-(3-bromipropyli)-ftalimidin (10,0 g) ja natriumvetykarbonaatin (3,45 g) seosta kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (88 ml) kuumennettiin 70°C:ssa 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen (880 ml) ja uutettiin kloroformin ja metanolin (10:1 v/v) seoksella. Orgaaninen kerros pestiini kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä (290 g) ja eluoitiin kloroformin ja metanolin seoksella (20:1 v/v). Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin dietyylieetterin kanssa, jolloin saatiin vaaleankeltainen kiteinen 1-(3-ftalimidopropyli)-4-(3-indolyyli)piperidiini (5,83 g).

IR (Nujoli): 3360, 1770, 1704, 1040, 735, 712 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,0 - 3,1 (13H,m), 3,67 (2H,t,J=6,0Hz),
6,8 - 7,6 (5H,m), 7,6 - 8,0 (4H,m),
10,63 (1H,s)

Valmistusesimerkki 3

1-(4-ftalimidobutyryyli)-4-(3-indolyyli)piperidiini saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 2.

IR (Nujoli): 3400 - 3300 (leveä), 1770, 1700 (leveä) cm^{-1}

Valmistusesimerkki 4

1-(2-ftalimidoetyyli)-4-(3-indolyyli)piperidiinin (6,3 g) ja hydratsiini-monohydraatin (2,2 g) seosta etanolissa (250 ml) refluksoitiin 70 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin 5 % natriumhydroksidiliuoksella (300 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla (300 ml). Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Haihduttamalla liuotin saatiin 1-(2-aminoetyyli)-4-(3-indolyyli)piperidiini (3,74 g).

IR (Nujoli): 3350, 1596, 953, 733 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,5 - 3,4 (15H,m), 6,8 - 7,8 (5H,m),
8,5 (1H,br,s)

MASSA: 243 (M^+), 213

Valmistusesimerkki 5

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 4.

(1) 1-(3-aminopropyli)-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3360, 3150, 1377, 1225 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 1,3 - 3,2 (17H,m), 6,7 - 7,7 (5H,m),
10,67 (1H, s)

(2) 1-(4-aminobutyli)-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3390, 3150, 1110, 897, 736 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 1,0 - 3,2 (19H,m), 6,7 - 7,6 (5H,m),
10,67 (1H,s)

Valmistusesimerkki 6

4-hydroksi-3,5-dimetyyllibentsaldehydin (5 g), N,N-di-isopropylietyyliamiinin (6,9 ml), (2-metoksietoksi)metyylikloridin (4,26 ml) ja 1,2-dikloorietaanin (65 ml) seosta refluksoitettiin 5 tuntia. Reaktioseos pestiin vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä ja eluoitiin n-heksaanin ja etyyliasetaatin (8:2 v/v) seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-3,5-dimetyyllibentsaldehydiä (6,54 g).

IR (puhdas): 2900, 1690, 1600, 1130, 1100, 960, 740 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2,30 (6H,s), 3,32 (3H,s), 3,75, 4,0 (kukin 2H,m), 5,19 (2H,m), 7,60 (2H,s), 9,93 (1H,s)

Valmistusesimerkki 7

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 6.

(1) 2,5-di-isopropyyli-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]bentsaldehydi

IR (Nujoli): 2950, 1690, 1595, 1585, 955 cm^{-1}

(2) 4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-3-metyyllibentsaldehydi

IR (puhdas): 2950, 1690, 1600, 1590, 980 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2,31 (3H,s), 3,38 (3H,s), 3,6, 3,8 (kukin 2H,m), 5,41 (2H,s), 7,15 - 7,85 (3H,m), 9,90 (1H,s)

(3) 3-kloori-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]bentsaldehydi

IR (puhdas): 1700, 1595, 1570, 950 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3,30 (3H,m), 3,6, 3,8 (kukin 2H,m), 5,53 (2H,s), 7,2 - 7,9 (3H,m), 9,88 (1H,s)

(4) 3,5-dikloori-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]bentsaldehydi

IR (puhdas): 2900, 1705, 1590, 1560, 920, 810 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3,4 (3H,s), 3,6, 4,1 (kukin 2H,m), 5,38 (2H,s), 7,82 (2H,s), 9,85 (1H,s)

(5) 3-metoksi-2-[(2-metoksietoksi)metoksi]bentsaldehydi

IR (puhdas): 1690, 1585, 950, 850, 785, 750 cm^{-1}

MR (CDCl_3 , δ): 3,40 (3H,s), 3,6, 3,9 (kukin 2H,m), 3,95 (3H,s), 5,38 (2H,s), 7,2 - 7,6 (3H,m), 10,53 (1H,s)

MASSA (m/e): 240 (M^+), 89, 59

(6) 3,5-di-tert-butyyli-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]bentsaldehydi

IR (puhdas): 1695, 1595, 945 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 8

Sekoitettuun suspensioon, joka sisälsi 60 % nariumhydriä (1,01 g) kuivassa tetrahydrofuraanissa (60 ml), lisättiin tiptoittain 80 % trietyyli-4-fosfonokrotonaattia (6,57 g) alle 10°C:ssa inertin kaasukehän alla. Sekoitettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen tähän lisättiin 4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-3,5-dimetyylibentsaldehydin (5,0 g) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (50 ml) alle 10°C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 2 tuntia, minkä jälkeen se väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin sen jälkeen etyyliasetaattiin (100 ml), pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä (130 g) ja eluoitiin n-heksaanin ja etyyliasetaatin (7:3 v/v) seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin siirappimainen etyyli 5-{4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-3,5-dimetyylifenyyli}-(2E,4E)-2,4-pentadienoaatti (5,28 g).

IR (puhdas): 2950, 1710, 1620, 1600, 970, 865 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 9

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin valmistusesimerkissä 8.

(1) Etyyli 5-{3,5-di-isopropyyli-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-fenyyli}-(2E,4E)-2,4-pentadienoaatti

IR (Nujoli): 1710, 1625, 1595, 965, 870 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,25 (12H,d,J=8Hz), 1,31 (3H,t,J=8Hz),
3,45 (2H, sekstetti, J=8Hz), 3,43 (3H,s),
3,7, 4,0 (kukin 2H,m), 4,25 (2H,q,J=8Hz),
5,03 (2H,s), 6,0 (1H,d,J=15Hz), 6,8 - 7,7
(5H,m)

MASSA (m/e): 362 (M^+), 89, 59 (perus)

(2) Etyyli 5-{4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-3-metyylifenyyli}-(2E,4E)-2,4-pentadienoaatti

NMR (CDCl_3 , δ): 1,31 (3H,t,J=8Hz), 2,25 (3H,s), 3,35
(3H,s), 3,7, 3,9 (kukin 2H,m), 4,25
(2H,g,J=8Hz), 5,31 (2H,s), 5,95
(1H,d,J=15Hz), 6,7 - 7,7 (6H,m)

MASSA (m/e): 320 (M^+), 276, 89, 59

(3) Etyyli 5-{3-kloori-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyyli}-(2E,4E)-2,4-pentadienoaatti

IR (puhdas): 2900, 1710, 1630, 1600, 1055, 980 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,31 (3H,t,J=8Hz), 3,35 (3H,s), 3,7, 3,9
(kukin 2H,m), 4,28 (2H,q,J=8Hz), 5,33
(2H,s), 5,97 (1H,d,J=15Hz), 6,7 - 7,7
(6H,m)

(4) Etyyli 5-{3,5-dikloori-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-fenyyli}-(3E,4E)-2,4-pentadienoaatti

Sp.: 67 - 69°C (kiteytettiin uudelleen tolueenin ja etyyliasetaatin (8:1) seoksesta)

IR (Nujoli): 1710, 1630, 1454, 1000, 925, 860, 800 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,30 (3H,t,J=8Hz), 3,38 (3H,s), 3,6, 4,1
(kukin 2H,m), 4,23 (2H,q,J=8Hz), 5,29
(2H,s), 6,03 (1H,d,J=15Hz), 6,6 - 7,7
(5H,m)

MASSA (m/e): 376 (M^+2), 375 (M^+1), 374 (M^+), 89 (perus)

(5) Etyyli 5-{3-metoksi-2-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyyli}-
(2E,4E)-2,4-pentadienoaatti

Sp.: 48 - 49°C (kiteytettiin uudelleen n-heksaanin ja di-
isopropylietterin seoksesta)

IR (Nujoli): 1720, 1623, 1000, 945, 840 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,35 (3H,t,J=7Hz), 3,4 (3H,s), 3,6, 3,9
(kukin 2H,m), 3,86 (3H,s), 4,27
(2H,q,J=7Hz), 5,25 (2H,s), 6,03
(1H,d,J=15Hz), 6,6 - 7,7 (6H,m)

(6) Etyyli 5-{4-metoksi-3-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyyli}-
(2E,4E)-2,4-pentadienoaatti

IR (puhdas): 1710, 1625, 1600, 1000 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1,36 (3H,t,J=7Hz), 3,4 (3H,s), 3,6, 3,9
(kukin 2H,m), 3,90 (3H,s), 4,25
(2H,q,J=7Hz), 5,31 (2H,s), m 5,98
(1H,d,J=15Hz), 6,6 - 7,8 (6H,m)

(7) Etyyli 5-{3,5-di-tert-butyyli-3-[(2-metoksietoksi)metok-
si]fenyyli}-(2E,4E)-2,4-pentadienoaatti

IR (puhdas): 1710, 1625 cm^{-1}

Valmistusesimerkki 10

Etyyli 5-{4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-3,5-dimetyylifenyyli}-
(2E,4E)-2,4-pentadienoaatin (5,28 g) sekoitettuun liuokseen
metanolissa (55 ml) lisättiin natriumhydroksidin (6,32 g)
liuos vedessä (18 ml) alle 20°C:ssa. Reaktioseosta sekoitet-
tiin 1 tunti, minkä jälkeen se väkevöitiin alipaineessa. Jään-
nös liuotettiin veteen (200 ml) ja säädettiin pH-arvoon 4
10-prosenttisella suolahappoliuoksella. Saatu sakka otettiin

talteen suodattamalla ja pestiin vedellä, jolloin saatiin keltainen jauhemainen 5-{4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-3,5-dimetyylifenyyli}-(2E,4E)-2,4-pentadieenihappo (4,13 g).

Sp.: 88 91°C

IR (Nujoli): 2650, 1675, 1615, 1595, 1000, 970, 860 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 2,30 (6H,s), 3,43 (3H,s), 3,7, 4,0 (kukin 2H,m), 5,05 (2H,s), 5,95 (1H,d,J=15Hz), 6,75 - 7,8 (5H,m), 10,25 (1H,m)

MASSA (m/e): 306 (M⁺), 89 (perus)

Seuraavat esimerkit saatiin samalla tavalla kuin valmistusesimerkissä 10.

(1) 5-{3,5-di-isopropyyli-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyyli}-(2E,4E)-2,4-pentadieenihappo

Sp.: 96 - 113°C

IR (Nujoli): 2600, 1685, 1615, 1595, 1100, 1080, 970 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,25 (12H,d,J=8Hz), 3,45 (2H, sekst. J=8Hz), 3,43 (3H,s), 3,7, 4,0 (kukin 2H,m), 5,03 (2H,s), 6,0 (1H,d,J=15Hz), 6,8 - 7,8 (5H,m), 10,13 (1H,m)

MASSA (m/e): 362 (M⁺), 89, 59 (perus)

(2) 5-{4-[(2-metoksietoksi)metoksi]-3-metyylifenyyli}-(2E,4E)-2,4-pentadieenihappo

Sp.: 117 - 119°C

IR (Nujoli): 2600, 1670, 1600, 1000, 930 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 2,26 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,6, 3,9 (kukin 2H,m), 5,32 (2H,s), 5,98 (1H,d,J=15Hz), 6,7 - 7,8 (6H,m), 8,7 (1H,m)

(3) 5-{3-kloori-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyyli}-(3E,4E)-2,4-pentadieenihappo

Sp.: 130 - 135°C

IR (Nujoli): 2600, 1680, 1615, 1590, 1050, 995 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,30 (3H,s), 3,6, 3,9 (kukin 2H,m), 5,38
(2H,s), 6,01 (1H,d,J=15Hz), 6,7 - 7,7
(6H,m), 9,7 (1H,m)

(4) 5-{3,5-dikloori-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyyli}-
(2E,4E)-2,4-pentadieeenihappo

Sp.: 116 - 120°C

IR (Nujoli): 2600, 1690, 1630, 990, 905, 805 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,40 (3H,s), 3,6, 4,1 (kukin 2H,m), 5,29
(2H,s), 6,05 (1H,d,J=15Hz), 6,7 - 7,7
(5H,m), 9,65 (1H, leveä)

MASSA (m/e): 348 (M⁺2), 346 (M⁺), 89, 59 (perus)

(5) 5-{3-metoksi-2-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyyli}-
(2E,4E)-2,4-pentadieeenihappo

Sp.: 140 - 144°C

IR (Nujoli): 2600, 1690, 1610, 1050, 955 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,33 (3H,s), 3,5, 3,8 (kukin 2H,m), 3,80
(3H,s), 5,15 (2H,s), 5,93 (1H,d,J=15Hz),
6,7 - 7,7 (6H,m), 9,5 (1H, leveä)

(6) 5-{4-metoksi-3-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyyli}-
(2E,4E)-2,4-pentadieeenihappo

Sp.: 121 - 125°C

IR (Nujoli): 2600, 1670, 1620, 1590 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3,35 (3H,s), 3,55, 3,90 (kukin 2H,m), 3,86
(3H,s), 5,30 (2H,s), 5,92 (1H,d,J=15Hz),
6,7 - 7,7 (6H,m), 10,2 (1H, leveä)

(7) 5-{3,5-di-tert-butylyli-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyy-
li}-(2E,4E)-2,4-pentadieeenihappo

IR (Nujoli): 2650, 1680, 1620, 970 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,46 (18H,s), 3,42 (3H,s), 3,66 (kukin
2H,m), 5,0 (2H,s), 5,97 (1H,d,J=15Hz),
6,6 - 7,7 (5H,m), 9,2 (1H, leveä)

Esimerkki 1

Difenyylifosfiinikloridia (1,47 g) lisättiin hitaasti -10 - -15°C:ssa inertin kaasukehän alla sekoitettuun seokseen, joka sisälsi 3-{3-metoksi-4-[(2-metoksietoksi)metoksi]fenyyli}-(e)-propeenihappoa (1,75 g) ja trietyyliamiinia (1,81 ml) kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml). Sekoitettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen reaktioseokseen lisättiin hitaasti -10°C:ssa 1-(2-aminoetyyli)-4-(3-indolyyli)piperidiinin (1,5 g) liuos kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti ympäristön lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadettiin jääveteen (200 ml) ja uutettiin kloroformilla (100 ml). Uute pestiin natriumkloridin kyllästyllä liuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä (47 g) ja eluoitiin kloroformin ja metanolin (10:1) seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin siirappimainen 1-[2-[3-[3-metoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(E)-prope-noyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini (2,8 g).

NMR (CDCl₃, δ): 1,6 - 3,3 (11H,m), 3,37 (3H,s), 3,55 (4H,m), 3,85 (2H,m), 3,89 (3H,s), 5,32 (2H,s), 6,35 (1H,d,J=15,0Hz), 6,52 (1H, leveä s), 6,9 - 7,8 (8H,m), 7,57 (1H,d,J=15,0Hz), 8,25 (1H, leveä s)

Esimerkki 2

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1.

(1) 1-[2-[5-[3-metoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)-piperidiini

IR (Nujoli): 3300, 1660, 1260, 1092, 990, 744 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,6 - 3,3 (11H,m), 3,35 (3H,s), 3,54 (4H,m), 3,84 (2H,m), 3,86 (3H,s), 5,30 (2H,s), 6,07 (1H,d,15,0Hz), 6,70 - 7,60 (12H,m), 9,30 (1H,s)

MASSA: 533 (M⁺), 213

(2) 1-[3-[5-[3-metoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]propyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

NMR (CDCl₃, δ): 1,5 - 3,6 (15H,m), 3,36 (3H,s), 3,6 (2H,m), 3,87 (3H,s), 3,90 (2H,m), 5,35 (2H,s), 6,02 (1H,d,J=14,4Hz), 6,6 - 7,9 (12H,m), 8,55 (1H,s)

MASSA: 547 (M⁺)

(3) 1-[4-[5-[3-metoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]butyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3400, 3200 (leveä), 1650, 1377, 1260 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,3 - 3,4 (17H,m), 3,33 (3H,s), 3,55 (2H,m), 3,80 (5H,br,s), 5,27 (2H,s), 6,11 (1H,d,J=15,0Hz), 6,5 - 6,0 (12H,m), 9,23 (1H,s)

MASSA: 561 (M⁺)

∴ (4) 1-[2-{5-(3,4-dimetoksifenyyli)-(3E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 196 - 198°C (kiteytettiin uudelleen etanolista)

IR (Nujoli): 3280, 1640, 1610, 1590, 1550, 1510 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,4 - 3,5 (13H,m), 3,78 (3H,s), 3,81 (3H,s), 6,15 (1H,d,J=15,0Hz), 6,8 - 7,6 (11H,m), 7,99 (1H,br,t), 10,75 (1H,br,s)

MASSA: 459 (M⁺), 213

Alkuaineanalyysi: C₂₈H₃₃N₃O₃

Lask. C 73,18, H 7,24, N 9,14

Saatu C 73,84, H 7,42, N 8,72

(5) 1-[2-{5-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadieno-
yyliamino}metyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 86 - 100°C

IR (Nujoli): 3250, 1650, 1610, 1580 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,4 - 3,6 (13H,m), 3,70 (3H,s), 3,83
(6H,s), 6,19 (1H,d,J=15,0Hz), 6,7 - 7,7
(10H,m), 8,02 (1H,br,t), 10,74 (1H,br,s)

MASSA: 489 (M⁺), 289, 213

Alkuaineanalyysi: C₂₉H₃₅N₃O₄·3/4H₂O

Lask. C 69,23, H 7,31, N 8,35

Saatu C 69,38, H 7,08, N 8,40

(6) 1-[2-{3-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(E)-propenoyyli-
amino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 115 - 135°C

IR (Nujoli): 3300 (leveä), 1655, 1588, 1512 cm⁻¹

(7) 1-[2-{5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-penta-
dienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 115 - 131°C

IR (Nujoli): 3330 (leveä), 1660, 1377 cm⁻¹

(8) 1-[3-{5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-penta-
dienoyyliamino}propyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 150 - 170°C

IR (Nujoli): 3400, 3200 (leveä), 1638, 1580 cm⁻¹

(9) 1-[4-{5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-penta-
dienoyyliamino}butyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 150 - 170°C

IR (Nujoli): 3200 (leveä), 1640, 1580, 1270, 735 cm⁻¹

(10) 1-[2-[5-[3,4-bis{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli)-
(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)-
piperidiini

Tämä yhdiste käytettiin esimerkin 7-(4) lähtöaineena sitä enempää puhdistamatta.

(11) 1-[2-[5-[3,5-dimetoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}-fennyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3300, 1650, 1610, 1580, 1125, 990, 960, 845, 745 cm^{-1}

(12) 1-[3-[5-[3,5-dimetoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}-fennyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]propyyli]-4-(3-indolyli)piperidiini

IR (puhdas): 3300, 3000, 2990, 1650, 1615, 1580, 1130, 990, 960, 850 cm^{-1}

(13) 1-[4-[5-[3,5-dimetoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}-fennyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]propyyli]-4-(3-indolyli)piperidiini

IR (puhdas): 2900, 1650, 1610, 1580, 1550, 1120, 960, 850, 740 cm^{-1}

(14) 1-[2-[5-[4-{(metoksietoksi)metoksi}-3,5-dimetyylifenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyli)piperidiini

Sp.: 163 - 164°C (kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista)

IR (Nujoli): 3450, 3300, 1645, 1615, 990, 970 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,5 - 2,3 (6H,m), 2,34 (6H,s), 2,5 - 3,1 (7H,m), 3,25 (3H,s), 3,5, 3,8 (kukin 2H,m), 5,05 (2H,s), 6,15 (1H,d,J=15Hz), 6,8 - 7,7 (10H,m), 8,03 (1H,m), 10,7 (1H,m)

MASSA (m/e): 531 (M^+), 213 (perus)

(15) 1-[2-[5-[3,5-di-isopropyyli-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}-fennyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyli)piperidiini

IR (puhdas): 1660, 1650, 1615, 970 cm^{-1}

(16) 1-[2-[5-[4-{(2-metoksietoksi)metoksi}-3-metyylifenyyli]-
(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)-
piperidiini

Sp.: 140 - 144°C

IR (Nujoli): 3470, 3280, 1640, 1610, 1595, 1000, 980 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,6 - 3,2 (13H,m), 2,25 (3H,s), 3,38
(3H,s), 3,6, 3,8 (kukin 2H,m), 5,32
(2H,s), 5,96 (1H,d,J=15Hz), 6,2 - 7,8
(11H,m), 8,25 (1H,m)

MASSA (m/e): 517 (M⁺), 213 (perus)

(17) 1-[2-[5-[3-kloori-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-
(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)-
piperidiini

IR (Nujoli): 3450, 3300, 1645, 1610, 1050, 990 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,5 - 2,5 (6H,m), 2,8 - 3,2 (7H,m), 3,65
(3H,s), 3,6, 3,8 (kukin 2H,m), 5,39
(2H,s), 6,10 (1H,d,J=15Hz), 6,8 - 7,9
(11H,m), 8,05 (1H,m), 10,75 (1H,m)

MASSA (m/e): 537, 213 (perus)

(18) 1-[2-{5-(3,4-dihydroksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadieno-
yyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3400, 3350, 1650, 1585, 1520 cm⁻¹

MASSA (m/e): 431 (M⁺), 213 (perus)

(19) 1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-
pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3420, 1665, 1650, 1620, 1590, 1530, 1515,
1120 cm⁻¹

MASSA (m/e): 475 (M⁺), 213

(20) 1-[4-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-
pentadienoyyliamino}butyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3250, 1640, 1600, 1540, 1510, 1130, 1110,
810 cm⁻¹

- (21) 1-[3-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}propyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini
IR (Nujoli): 3420, 1658, 1610, 1575, 1550, 1510, 1120 cm^{-1}
MASSA (m/e): 489 (M^+), 239, 233, 213 (perus), 197
- (22) 1-[2-{5-(4-asetoksi-3-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini
IR (Nujoli): 3440, 3250, 1760, 1655, 1620, 1560, 1505 cm^{-1}
MASSA (m/e): 487 (M^+), 213 (perus)
- (23) 1-[2-{5-(3-metoksi-4-propionyylioksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini
IR (Nujoli): 3430, 3250, 3060, 1750, 1655, 1620, 1560 cm^{-1}
MASSA (m/e): 501 (M^+), 213 (perus)
- (24) 1-[2-{5-(4-etoksikarbonyylioksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)-piperidiini
IR (Nujoli): 3360, 3300, 1750, 1640, 1590, 1130, 1000, 735 cm^{-1}
MASSA (m/e): 547 (M^+), 228, 213 (perus)
- (25) 1-[4-{5-(4-etoksikarbonyylioksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}butyyli]-4-(3-indolyyli)-piperidiini
IR (Nujoli): 3380, 3250, 1750, 1655, 1620, 1595, 1555, 1130, 1050, 1000, 735 cm^{-1}
MASSA (m/e): 575 (M^+), 531, 503, 285, 233, 213 (perus)
- (26) 1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetyylifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini
IR (Nujoli): 3300, 1640, 1590, 1545, 990, 860 cm^{-1}
MASSA (m/e): 443 (M^+), 213 (perus)
- (27) 1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-di-isopropyylifenyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3400, 3300, 1650, 1630, 1585, 995, 870 cm^{-1}
MASSA (m/e): 449 (M^+), 226, 213 (perus)

(28) 1-[2-{5-(4-hydroksi-3-metyylifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini
IR (Nujoli): 3200, 1640, 1575, 1550, 1000 cm^{-1}
MASSA (m/e): 429 (M^+), 213 (perus)

(29) 1-[2-{5-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini
IR (Nujoli): 3420, 1650, 1590, 1000 cm^{-1}
MASSA (m/e): 449 (M^+), 213 (perus)

(30) 1-[2-{5-(4-asetoksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini
IR (Nujoli): 3380, 3320, 1755, 1650, 1620, 1595, 990, 745 cm^{-1}
MASSA (m/e): 517 (M^+), 213 (perus)

(31) 1-[2-[5-[3,5-dikloori-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini
IR (puhdas): 1655, 1610, 995 cm^{-1}

(32) 1-[2-[5-[3-metoksi-2-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini
IR (puhdas): 1650, 1610, 1000, 960 cm^{-1}

(33) 1-[2-[5-[4-metoksi-3-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 135 - 136°C (kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista)

IR (Nujoli): 3260, 1640, 1615, 1595, 1550, 1510 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6 , δ): 3,75 (3H,s), 5,23 (2H,s), 6,11
(1H,d,J=15Hz), 6,7 - 7,6 (11H,m), 7,96
(1H,t-mäinen), 10,7 (1H, leveä)

MASSA (m/e): 533, 445, 333, 213 (perus)

(34) 1-[2-[5-[3,5-di-tert-butylyli-2-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 98 - 103°C (kiteytettiin uudelleen etanolista)

IR (Nujoli): 3300, 1650, 1600, 970 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,42 (18H,s), 1,6 - 2,3 (6H,m), 2,53 (2H,t,J=7Hz), 2,8 (3H,m), 3,35 (3H,s), 3,5 (2H,m), 3,66, 3,96 (kukin 2H,m), 4,93 (2H,s), 5,95 (1Hd,J=15,5Hz), 6,17 (1H,t-mäinen), 6,6 - 7,7 (10H,m), 8,2 (1H, s)

(35) 1-[2-{5-(3,5-di-tert-butylyli-4-hydroksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3550, 3300, 3230, 1650, 1610, 1590, 1000 cm^{-1}

MASSA (m/e): 527 (M^+), 226, 213

(36) 1-[2-{5-(3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

MASSA (m/e): 485 (M^+2), 483 (M^+), 213 (perus)

(37) 1-[2-{5-(2-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3400, 3240, 1650, 1605, 1600, 1530, 1090, 1005 cm^{-1}

MASSA (m/e): 485 (M^+2), 483 (M^+), 213 (perus)

(38) 1-[2-{5-(3-hydroksi-4-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3350, 1650, 1615, 1590 cm^{-1}

MASSA (m/e): 445 (M^+), 226, 213 (perus)

(39) 1-[2-[5-{3,4-bis(etoksikarbonyylioksi)fenyyli}-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3500, 3350, 1775, 1650, 1620, 1000 cm^{-1}

MASSA (m/e): 529 (M^+-46), 457, 285 (perus), 213

Esimerkki 3

1-[2-[5-[3,5-di-tert-butylyli-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}-fenylyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolylyli)piperidiinin (0,5 g) liuokseen metanolissa (5 ml) lisättiin tipoittain metaanisulfonihappoa (0,26 ml) 18 - 25°C:ssa 2 tunnin kuluttua reaktioseos säädettiin pH-arvoon 7,5 2N natriumhydroksidilla ja sen jälkeen kaadettiin natriumbikarbonaatin kyllästettyyn liuokseen (50 ml). Saatu sakka otettiin talteen ja pestiin vedellä. Sakka pylväskromatografoitiin silikageelillä ja eluoiitiin kloroformin ja metanolin (20:1, v/v) seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin uudelleen 1,4-dioksaanista, jolloin saatiin valkoinen kiteinen 1-[2-{5-(3,5-di-tert-butylyli-4-hydroksifenylyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolylyli)piperidiini (0,28 g).
Sp.: 108 - 115°C

IR (Nujoli): 3550, 3300, 3230, 1650, 1610, 1590, 1000 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,43 (18H,s), 1,6 - 2,3 (6H,m), 2,54 (2H,t,J=7Hz), 2,7 - 3,2 (3H,m), 3,45 (2H,m), 5,33 (1H,s), 5,93 (1H,d,J=15,5Hz), 6,15 (1H,t-mäinen), 6,65 - 7,7 (10H,m), 8,16 (1H,s)

MASSA (m/e): 527 (M⁺), 226, 213

Esimerkki 4

1-[2-[5-[3,5-dimetoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenylyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolylyli)piperidiini (10,0 g) sekoitettuun liuokseen metanolissa (100 ml) lisättiin hitaasti metaanisulfonihappoa (2,3 ml) ympäristön lämpötilassa. Sekoitettiin 2 tuntia, minkä jälkeen reaktioseos säädettiin pH-arvoon 7,2 2N natriumhydroksidin vesiliuoksella ja kaadettiin liuokseen, joka sisälsi 4,5 g natriumbikarbonaattia 500 ml:ssa vettä. Sekoitettiin 30 minuuttia, minkä jälkeen saatu sakka otettiin talteen suodattamalla ja pestiin 100 ml:lla vettä. Jäännös pylväskromatografoitiin silikagee-

lillä ja eluoitiin kloroformin ja metanolin seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini (6,69 g).

Sp.: 199 - 202°C (haj.)

IR (Nujoli): 3420, 1665, 1650, 1620, 1590, 1530, 1515, 1120 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,5 - 2,4 (7H,m), 2,7 - 3,5 (6H,m), 3,81 (6H,s), 6,15 (1H,d,J=14Hz), 6,8 - 7,8 (10H,m), 8,0 (1H,t-mäinen), 8,68 (1H,m), 10.75 (1H,s)

MASSA (m/e): 475 (M⁺), 213

Alkuaineanalyysi: C₂₈H₃₃N₃O₄

Lask.: C 70,71, H 6,99, N 8,83

Saatu: C 70,34, H 6,56, N 8,65

Esimerkki 5

1-[3-[3,5-Dimetoksi-4-{(metoksietoksi)metoksi}fenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]propyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiinin (1,67 g) ja p-tolueenisulfonihappomonohydraatin (0,64 g) seosta metanolissa (33 ml) refluksoitettiin 30 minuuttia inertin kaasun alla. Ympäristön lämpötilaan jäähtymisen jälkeen seos lisättiin tipoittain natriumkarbonaatin vesiliuokseen. Saatu jauhe pylväskromatografoitiin silikageelillä ja eluoitiin kloroformin ja metanolin (10:1 v/v) seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa. Saatu jäännös kiteytettiin uudelleen etanolin ja veden (7:3 v/v) seoksesta, jolloin saatiin 1-[3-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}propyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini (0,51 g).

Sp.: 176 - 179°C (kiteytettiin uudelleen etanoli - vedestä (8:2, v/v))

IR (Nujoli): 3420, 1658, 1610, 1575, 1550, 1510, 1120 cm⁻¹

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,4 - 2,5 (9H,m), 2,6 - 3,5 (6H,m), 3,79 (6H,s), 6,10 (1H,d,J=15Hz), 6,7 - 7,7 (10H,m), 8,05 (1H,t-mäinen), 8,7 (1H,m), 10,72 (1H,s)

MASSA (m/e): 489 (M⁺), 239, 233, 213 (perus), 197

Alkuaineanalyysi: C₂₉H₃₅H₃O₄

Lask.: C 71,14, H 7,20, N 8,58

Saatu: C 70,79, H 7,12, N 8,57

Esimerkki 6

1-[2-[3-[3-metoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(E)-propenoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiinin (2 g) ja p-tolueenisulfonihappo-monohydraatin 30 minuuttia inertin kaasun alla. Liuotin poistettiin alipaineessa, minkä jälkeen jäännös käsiteltiin vedellä (100 ml), säädettiin natriumkarbonaattiliuoksella pH-arvoon 10,0 ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuottimen poistamisen jälkeen jäännös pylväskromatografoitiin silikageelillä (31 g) ja eluoitiin kloroformin ja metanolin (8:1, v/v) seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 1-[2-{3-(4-hydroksi-3-metoksi-fenyyli)-(E)-propenoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini (0,89 g).

Sp.: 115 - 135°C

IR (Nujoli): 3300 (leveä), 1655, 1588, 1512 cm⁻¹

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,5 - 3,6 (14,m), 3,83 (3H,s), 6,50 (1H,d,J=15,0Hz), 6,7 - 7,7 (9H,m), 7,83 (1H, leveä t), 10,70 (1H,s)

MASSA: 419 (M⁺), 213

Alkuaineanalyysi: C₂₅H₂₉N₃O₃.1/2H₂O

Lask.: C 70,00, H 7,06, N 9,80

Saatu: C 70,18, H 6,92, N 9,85

Esimerkki 7

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin esimerkkien
3 - 6 yhdisteet.

(1) 1-[2-{5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-penta-
dienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 115 - 131°C

IR (Nujoli): 3330 (leveä), 1660, 1377 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,5 - 3,6 (13H,m), 3,82 (3H,s), 6,07
(1H,d,J=15,0Hz), 6,6 - 7,6 (8H,m), 7,90
(1H, leveä t), 9,20 (1H,s), 10,68 (1H,s)

MASSA: 445 (M⁺), 213

Alkuaineanalyysi: C₂₇H₃₁N₃O₃·1/2H₂O

Lask.: C 71,34, H 7,10, N 9,24

Saatu: C 71,15, H 6,87, N 9,19

(2) 1-[3-{5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-penta-
dienoyyliamino}propyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 150 - 170°C

IR (Nujoli): 3400, 3200 (leveä), 1638, 1580 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,5 - 3,8 (15H,m), 3,86 (3H,s), 4,20
(1H, leveä), 6,15 (1H,d,J=14,0Hz),
6,6 - 7,8 (11H,m), 8,26 (1H, leveä s),
10,82 (1H,s)

MASSA: 459 (M⁺), 213

Alkuaineanalyysi: C₂₈H₃₃N₃O₃·1/2CHCl₃·1/2C₂H₅OC₂H₅

Lask.: C 65,85, H 6,97, N 7,55

Saatu: C 65,67, H 7,18, N 7,87

(3) 1-[4-{5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-penta-
dienoyyliamino}propyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 150 - 170°C

IR (Nujoli): 3200 (leveä), 1640, 1580, 1270, 735 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,2 - 3,7 (17H,m), 3,80 (3H,s), 6,07
(1H,d,J15Hz), 6,6 - 7,8 (11H,m), 8,10
(1H,s), 9,25 (1H,s), 10,82 (1H,s)

MASSA: 473 (M⁺), 213

Alkuaineanalyysi: C₂₉H₃₅N₃O₃·1/2CHCl₃·1/2C₂H₅OC₂H₅

Lask.: C 66,33, H 7,16, N 7,37

Saatu: C 66,02, H 7,47, N 7,33

(4) 1-[2-{5-(3,4-dihydroksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 138 - 158°C (haj.) (kiteytettiin uudelleen etanolivedestä (8:2 v/v))

IR (Nujoli): 3400, 3350, 1650, 1585, 1520 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,5 - 3,6 (13H,m), 6,13 (1H,d,J15Hz),
6,63 - 7,70 (11H,m), 7,93 (1H,m), 10,73 (1H, leveä)

MASSA (m/e): 431 (M^+), 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 6/5$ etanoli

Lask.: C 70,07, H 7,49, N 8,63

Saatu: C 69,77, H 7,39, N 8,67

(5) 1-[4-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}butyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

IR (Nujoli): 3250, 1650, 1600, 1540, 1510, 1130, 1110, 810 cm^{-1}

(6) 1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetyylifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 125 - 135°C (kiteytettiin uudelleen etanolivedestä (8:2 v/v))

IR (Nujoli): 3300, 1640, 1590, 1545, 990, 860 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,4 - 2,4 (6H,m), 2,19 (6H,s), 2,6 - 3,2 (7H,m), 6,11 (1H,d,J=15Hz), 6,7 - 7,6 (10H,m), 7,95 (1H,m), 10,82 (1H,m)

MASSA (m/e): 443 (M^+), 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 4/3\text{H}_2\text{O}$

Lask.: C 71,92, H 7,69, N 8,99

Saatu: C 72,00, H 7,69, N 8,88

(7) 1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-di-isopropyyllifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 110 - 120°C (kiteytettiin uudelleen etanolivedestä
(8:2 v/v)

IR (Nujoli): 3400, 3300, 1650, 1630, 1585, 995, 870 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,28 (12H,d,J=8Hz), 1,5 - 2,4 (6H,m),
2,7 - 2,4 (6H,m) 2,7 - 3,6 (9H,m), 6,13
(1H,d,J=15Hz), 6,8 - 7,6 (10H,m), 7,95
(1H,m), 8,4 (1H,m) 10,73 (1H,m)

MASSA (m/e): 499 (M⁺), 226, 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: C₃₂H₄₁N₃O₂·H₂O

Lask.: C 74,24, H 8,37, N 8,11

Saatu: C 73,84, H 8,42, N 7,97

(8) 1-[2-{5-(4-hydroksi-3-metyylifenyyli)-(2E,4E)-2,4-penta-
dienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 138 - 141°C (kiteytettiin uudelleen etanolivedestä
(8:2 v/v)

IR (Nujoli): 3200, 1640, 1575, 1550, 1000 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,5 - 3,6 (13H,m), 2,20 (3H,s) 6,10
(1H,d,J=15Hz), 6,7 - 7,7 (11H,m), 7,93
(1H,m), 9,65 (1H,m) 10,73 (1H,m)

MASSA (m/e): 429 (M⁺), 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: C₂₇H₃₁N₃O₂·5/4H₂O

Lask.: C 71,73, H 7,47, N 9,29

Saatu: C 71,78, H 7,73, N 9,28

(9) 1-[2-{5-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-penta-
dienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 139 - 155°C (kiteytettiin uudelleen etanolivedestä

IR (Nujoli): 3420, 1650, 1590, 1000 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,5 - 3,5 (13H,m), 6,12 (1H,d,J=15Hz),
6,7 - 7,7 (11H,m), 7,98 (1H,m), 10,7
(1H,m)

MASSA (m/e): 449 (M⁺), 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: C₂₆H₂₈N₃O₂·1,5H₂O

Lask.: C 65,47, H 6,55, N 8,81

Saatu: C 65,88, H 6,44, N 8,78

(10) 1-[2-{5-(3,5-dikloori-4-hydroksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 165 - 175°C (kiteytettiin uudelleen N,N-dimetyyliformamidista)

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,5 - 3,6 (13H,m), 5,3 (1H,m), 6,08 (1H,d,J=15Hz), 6,6 - 7,6 (10H,m), 8,09 (1H,m), 10,75 (1H,s)

MASSA (m/e): 485 (M⁺2), 483 (M⁺) 213 (perus)

(11) 1-[2-{5-(2-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 184 - 186°C (kiteytettiin uudelleen etanolista)

IR (Nujoli): 3400, 3240, 1650, 1605, 1600, 1530, 1090, 1005 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,4 - 3,6 (13H,m), 3,78 (3H,s), 6,11 (1H,d,J=15Hz), 6,6 - 7,65 (11H,m), 7,90 (1H,t-mäinen), 8,95 (1H, leveä) 10,75 (1H,s)

MASSA (m/e): 445 (M⁺), 226, 213 (perus)

(12) 1-[2-{5-(3-hydroksi-4-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

Sp.: 135 - 140°C (kiteytettiin uudelleen etanolista)

IR (Nujoli): 3350, 1650, 1615, 1590 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,4 - 3,5 (13H,m), 3,75 (3H,s), 6,11 (1H,d,J=15Hz), 6,6 - 7,7 (11H,m), 7,91 (1H,t-mäinen), 9,0 (1H, leveä) 10,7 (1H,s)

MASSA (m/e): 445 (M⁺), 213 (perus)

Esimerkki 8

1-[2-{5-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini (0,89 g), seokseen kuivassa N-metyylimorfoliinissa (1,0 g) ja kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (10 ml) lisättiin hitaasti asetyylikloridia (0,26 g) 5 - 10°C:ssa. Sekoitettiin 1 tunti, minkä jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen (50 ml) ja sekoitettiin

1 tunti. Saatu sakka otettiin talteen, pestiin vedellä ja sen jälkeen kiteytettiin uudelleen etanolin ja veden (7:3 v/v) seoksesta, jolloin saatiin 1-[2-{5-(4-asetoksi-3-metoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)-piperidiini (0,22 g).

Sp. 101 - 105°C (kiteytettiin uudelleen etanolivedestä)
(8:2, v/v)

IR (Nujoli): 3440, 3250, 1760, 1655, 1620, 1560, 1505 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,5 - 2,4 (6H,m), 2,24 (3H,s), 2,6 - 3,5 (7H,m), 3,81 (3H,s), 6,20 (1H,d,J=15Hz), 6,8 - 7,7 (11H,m), 8,04 (1H,m) 10,73 (1H,s)

MASSA (m/e): 487 (M^+), 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Lask.: C 68,89, H 6,98, N 8,31

Saatu: C 68,91, H 6,95, N 8,32

Esimerkki 9

1-[2-{5-(3-metoksi-4-propionyylioksifenyyli)-(3E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini saatiin samalla tavalla kuin esimerkissä 8.

Sp.: 157 - 158°C (kiteytettiin uudelleen etanolista)

IR (Nujoli): 3430, 3250, 3060, 1750, 1655, 1620, 1560 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,15 (3H,t,J=8Hz), 1,5 - 2,4 (6H,m), 2,62 (2H,q,J=8Hz), 2,4 - 3,2 (5H,m), 3,33 (2H,m), 3,82 (3H,s), 6,22 (1H,d,J=15Hz), 6,8 - 7,7 (11H,m), 8,05 (1H,m), 10,75 (1H,s)

MASSA (m/e): 501 (M^+), 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Lask.: C 69,34, H 7,18, N 8,09

Saatu: C 69,14, H 7,09, N 8,06

Esimerkki 10

1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiinin (1 g) ja

:

pyridiinin (10 ml) liuokseen lisättiin hitaasti asetyylikloridia (0,48 ml) 5 - 10°C:ssa. Tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin tislattiin pois ja jäännös pylväskromatograafoitiin silikageelillä ja eluoitiin kloroformin ja metanolin (10:1 v/v) seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös käsiteltiin fumaarihapon (83 ml) ja metanolin (8 ml) seoksella ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin valkoisia kiteitä. Nämä kiteet kiteytettiin uudelleen etanolista, jolloin saatiin 1-[2-{5-(4-asetoksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini 1/2-fumaraatti (0,25 g).

Sp.: 202 - 209°C

IR (Nujoli): 3400, 1750, 1680, 1615, 1595, 1565 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,6 - 2,15 (5H,m), 2,32 (3H,s), 2,2 - 3,6 (8H,m), 4,82 (6H,s), 6,22 (1H,d,J=14Hz), 6,64 (1H,s), 6,7 - 7,7 (10H,m), 8,29 (1H,m), 10,75 (1H,s)

MASSA (m/e): 517 (M⁺), 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: C₃₀H₃₅N₃O₅·1/2fumaraatti·3/2H₂O

Lask.: C 63,77, H 6,68, N 6,97

Saatu: C 63,57, H 6,44, N 6,95

Esimerkki 11

1-[2-{5-(3,5-dimetoksi-4-propionyylioksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini-1/2-fumaraatti saatiin samalla tavalla kuin esimerkissä 10.

Sp.: 188 - 192°C (kiteytettiin uudelleen etanolista)

IR (Nujoli): 3400, 1745, 1680, 1615, 1595, 1565 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,13 (3H,t,J=7Hz), 1,6 - 2,2 (3H,m), 2,2 - 3,7 (12H,m), 3,81 (6H,s), 6,21 (1H,d,J=15Hz), 6,62 (1H,s), 6,8 - 7,6 (10H,m), 8,3 (1H,m), 10,78 (1H,s)

MASSA (m/e): 531 (M^+), 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: $C_{31}H_{37}N_3O_5 \cdot 1/2 \text{fumaraatti} \cdot 3/2 H_2O$

Lask.: C 64,27, H 6,86, N 6,81

Saatu: C 64,17, H 6,78, N 6,78

Esimerkki 12

1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiinin (1,19 g), trietyyliamiinin (1,74 ml) ja kuivan N,N-dimetyyliformamidin (12 ml) seokseen lisättiin hitaasti etyyliklooriformiaatin (0,33 g) ja metyleenikloridin (0,5 ml) 0 - 5°C:ssa. Jatkokäsittelemällä samalla tavoin saatiin 1-[2-{5-(4-etoksikarbonyylioksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini (0,74 g).

Sp.: 98 - 98°C (kiteytettiin uudelleen etanolivedestä) (8:2 v/v)

IR (Nujoli): 3360, 3300, 1750, 1640, 1590, 1130, 1000, 735 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1,28 (3H,t,J=8Hz), 1,5 - 3,6 (13H,m),
3,81 (6H,s), 4,23 (2H,q,J=8Hz), 6,21
(1H,d,J=15Hz), 6,8 - 7,7 (10H,m),
8,05 (1H,m), 10,71 (1H,s)

MASSA (m/e): 547 (M^+), 228, 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: $C_{31}H_{37}N_3O_6 \cdot 2,5 H_2O$

Lask.: C 62,82, H 7,14, N 7,09

Saatu: C 62,74, H 6,93, N 7,05

Esimerkki 13

Seuraavat yhdisteet saatiin samalla tavoin kuin esimerkissä 12.

- (1) 1-[4-{5-(4-etoksikarbonyylioksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}butyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini

:

Sp.: 90 - 98°C (kiteytettiin uudelleen etanolivedestä
(8:2 v/v)

IR (Nujoli): 3380, 3250, 1750, 1655, 1620, 1595, 1555, 1130,
1050, 1000, 735 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,27 (3H,t,J=8Hz), 1,4 - 3,7 (17H,m) 3,72
(6H,s), 4,23 (2H,q,J=8Hz), 6,20
(1H,d,J=15Hz), 6,8 - 7,75 (10H,m), 8,10
(1H,m), 10,76 (1H,s)

MASSA (m/e): 575 (M⁺), 531, 503, 285, 233, 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: C₃₃H₄₁N₃O₆·3/2etanoli

Lask.: C 67,01, H 7,81, N 6,52

Saatu: C 66,39, H 7,74, N 6,52

(2) 1-[4-{5-(3,5-dimetoksi-4-propionyylioksifenyyli)-(2E,4E)-
2,4-pentadienoyyliamino}butyyli]-4-(3-indolyyli)piperi-
diini-hydrokloridi

Sp.: 215 - 220°C (kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä)

IR (Nujoli): 3250, 2650, 2500, 1760, 1650, 1595, 1130, 1010,
850, 750 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,29 (3H,t,J=8Hz), 2,65 (2H,q,J=8Hz),
1,5 - 3,7 (17H,m), 3,80 (6H,s), 6,35
(1H,d,J=15Hz), 6,6 - 7,7 (10H,m), 7,9
(1H,m), 9,05 (1H,m), 11,3 (1H,m)

MASSA (m/e): 559 (M⁺), 503, 233, 213 (perus)

(3) 1-[2-{5-(3,4-bis(etoksikarboxyylioksi)fenyyli)-(2E,4E)-
2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperi-
diini

Sp.: 135 - 137°C (kiteytettiin uudelleen veden ja etanolin
seoksesta)

IR (Nujoli): 3500, 3350, 1775, 1650, 162, 1000 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1,30 (6H,t,J=8Hz), 1,3 - 3,5 (13H,m) 4,30
(4H,q,J=8Hz), 6,25 (1H,d,J=15Hz), 6,6 -
7,7 (6H,s), 6,35 (1H,d,J=15Hz), 6,6 - 7,7
(11H,m), 8,08 (1H,m), 10,73 (1H,s)

MASSA (m/e): 529 (M⁺-46), 457, 285 (perus), 213

:

Esimerkki 14

1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiinin (2,0 g), trietyyliamiinin (2,9 ml) ja N,N-dimetyyliformamidin (20 ml) lisättiin asetyylikloridin (0,5 g) liuos metyleenikloridissa (1,0 ml) 0 - 5°C:ssa. Tunnin kuluttua reaktioseos kaadettiin veteen (200 ml) ja sekoitettiin 1 tunti. Saatu sakka otettiin talteen, pestiin vedellä ja ilmakeivattiin ympäristön lämpötilassa. Sakka pylväskromatografoitiin silikageelillä (60 g) ja eluoitiin kloroformin ja metanolin (20:1 v/v) seoksella. Kohdeyhdistettä sisältävät jakeet yhdistettiin ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saatiin vaaleankeltainen kiteinen 1-[2-{5-(4-asetoksi-3,5-dimetoksifenyyli)-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}-etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini (1,35 g).

Sp.: 169 - 172°C

IR (Nujoli): 3380, 3320, 1755, 1650, 1620, 1595, 990, 745 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1,5 - 3,6 (13H,m), 2,32 (3H,s), 3,82 (6H,s), 6,0 (1H,d,J=15Hz), 6,34 (1H,m), 6,7 - 7,7 (10H,m), 8,32 (1H,m)

MASSA (m/e): 517 (M⁺), 213 (perus)

Alkuaineanalyysi: C₃₀H₃₅N₃O₅

Lask.: C 69,61, H 6,82, N 8,12

Saatu: C 69,35, H 6,82, N 8,02

Esimerkki 15

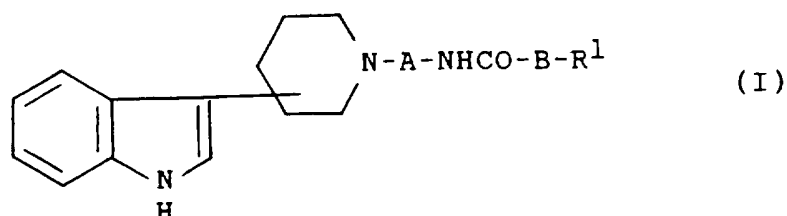
5-[3,5-dimetoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadieenihapon (1,35 g) ja trietyyliamiinin (1,17 ml) sekoitettuun seokseen kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (8 ml) lisättiin hitaasti difenyylifosfiinikloridia (0,97 g) -10 - 15°C:ssa inertin kaasun alla. Sekoitettiin 1 tunti, minkä jälkeen reaktioseokseen lisättiin hitaasti samassa lämpötilassa 1-(2-aminoetyyli)-4-(3-indolyyli)piperidiinin (0,97 g) liuos kuivassa N,N-dimetyyliformamidissa (8 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 40 minuuttia samassa lämpötilassa,

:

minkä jälkeen se kaadettiin jääveteen (160 ml) ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä liuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin siirappimainen 1-[2-[5-[3,5-dimetoksi-4-{(2-metoksietoksi)metoksi}fenyyli]-(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino]etyyli]-4-(3-indolyyli)piperidiini (1,97 g).
IR (Nujoli): 3300, 1650, 1610, 1580, 1125, 990, 960, 845, 745 cm^{-1}

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa terapeuttisesti vaikuttavaa yhdistettä, jonka kaava (I) on:



jossa

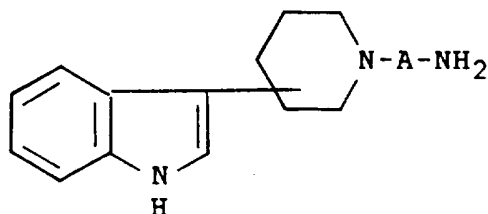
R^1 on fenyyli substituoituna yhdellä tai useammalla ryhmällä seuraavista: alempi alkyyli, hydroksi, alempi alkanoyylioksi, alempi alkoksikarbonyylioksi, halogeeni ja alempi alkoksi,

A on alempi alkyleeni, ja

B on alempi alkenyleeni,

tai sen suolaa, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jonka kaava on:

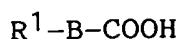


:

jossa

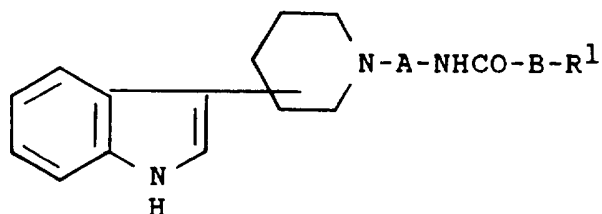
A tarkoittaa samaa kuin edellä,

tai sen reaktiivinen johdos aminoryhmässä tai sen suola saate-
taan reagoimaan yhdisteen, jonka kaava on



jossa

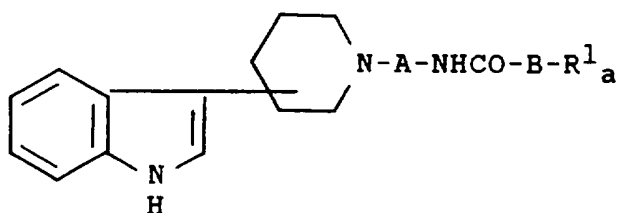
R^1 ja B tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen karboksiryhmän reaktiivisen johdoksen tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa

R^1 , A ja B tarkoittavat kukin samaa kuin edellä, tai sen suola, tai

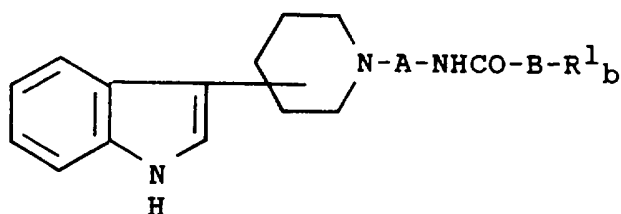
b) yhdisteistä, jonka kaava on



jossa

R^1_a on fenyyli substituoituna suojatulla alempi alkoksi(alempi)alkoksi(alempi)alkoksilla, alempi alkoksi(alempi)alkoksi(alempi)alkoksilla ja halogeenilla, alempi alkoksi(alempi)alkoksi(alempi)alkoksilla ja alempi alkoksilla tai alempi alkoksi(alempi)alkoksi(alempi)alkoksilla ja alempi alkoksilla, ja

A ja B tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen suolasta poistetaan alempi alkoksi(alempi)alkoksi(alempi)alkyyli, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on

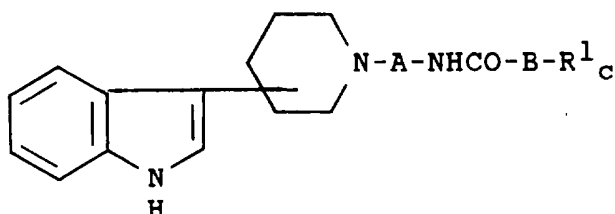


jossa

R^1_b on fenyyli substituoituna hydroksilla, hydroksilla ja halogeenilla, hydroksilla ja alempi alkyyylilla, tai hydroksilla ja alempi alkoksilla, ja

A ja B tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen suola, tai

c) asyloidaan yhdiste, jonka kaava on

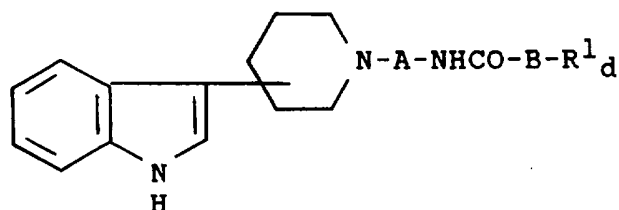


jossa

R^1_c on fenyyli substituoituna hydroksilla, tai hydroksilla ja alempi alkoksilla, ja

A ja B tarkoittavat kukin samaa kuin edellä,

tai sen suola, jolloin saadaan yhdiste, jonka kaava on



jossa

R^1_d on fenyyli substituoituna alempi alkoksikarbonyylilla, tai asyylioksilla valittuna alempi alkanoyylioksista ja alempi alkoksikarbonyylioksista ja alemmalla alkoksilla, ja

A ja B tarkoittavat kumpikin samaa kuin edellä, tai sen suola.

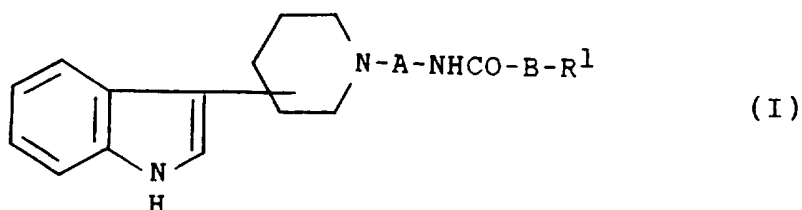
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valistetaan 1-[2-{5-(4-hydroksi-3,5-dimetoksifenyyli)(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)-piperidiini.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-[2-{5-(4-asetoksi-3,5-dimetoksifenyyli)(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)-piperidiini.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1-[2-{5-(4-etoksikarbonyylioksi-3,5-dimetoksifenyyli)(2E,4E)-2,4-pentadienoyyliamino}etyyli]-4-(3-indolyyli)-piperidiini.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt verksam förening med formeln (I):



där

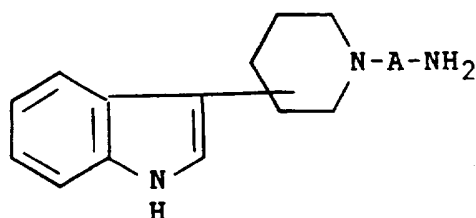
R^1 är fenyl substituerad med en eller flera av följande grupper: lägre alkyl, hydroxi, lägre alkanoyloxi, lägre alkoxikarbonyloxi, halogen och lägre alkoxi,

A är lägre alkylen, och

B är lägre alkenylen,

eller dess salt, k ä n n e t e c k n a t därav, att

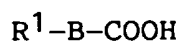
a) en förening med formeln:



där

A avser det samma som ovan,

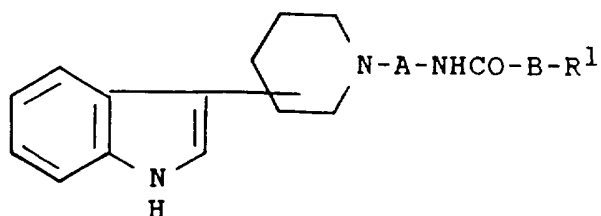
eller dess reaktiva derivat i aminogruppen eller dess salt, omsätts med en förening med formeln



där

R^1 och B båda avser det samma som ovan, eller dess reaktiva

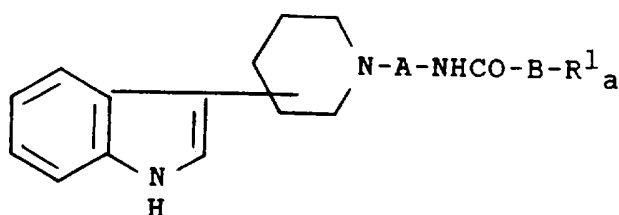
derivat i karboxigruppen eller dess salt, varvid erhålls en förening med formeln



där

R^1 , A och B var och en avser det samma som ovan, eller dess salt, eller

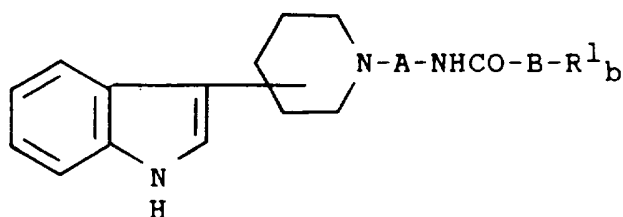
b) ur en förening med formeln



där

R^1_a är fenyl substituerad med skyddad lägre alkoxi(lägre)-alkoxi(lägre)alkoxi, lägre alkoxi(lägre)alkoxi(lägre)alkoxi och halogen, lägre alkoxi(lägre)alkoxi(lägre)alkoxi och lägre alkoxi eller lägre alkoxi(lägre)alkoxi(lägre)alkoxi och lägre alkoxi, och

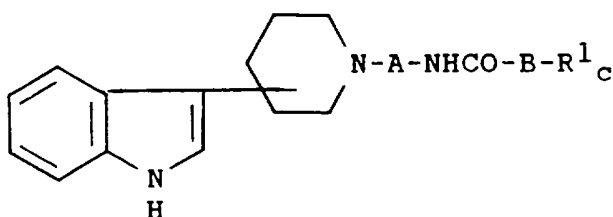
A och B avser båda det samma som ovan, eller dess salt avlägsnas lägre alkoxi(lägre)alkoxi(lägre)alkyl, varvid erhålls en förening med formeln



där

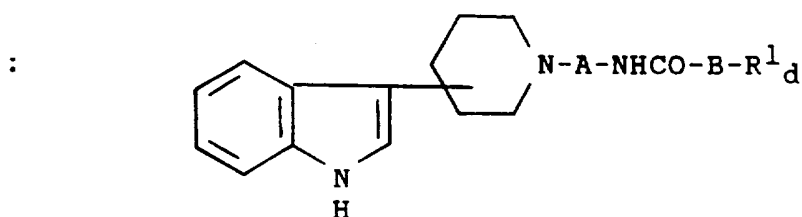
R^1_b är fenyl substituerad med hydroxi, hydroxi och halogen, hydroxi och lägre alkyl, eller hydroxi och lägre alkoxi, och A och B avser båda det samma som ovan, eller dess salt, eller

c) en förening med formeln



där

R^1_c är fenyl substituerad med hydroxi, eller hydroxi och lägre alkoxi, och A och B avser var och en det samma som ovan, eller dess salt, acyleras, varvid erhålls en förening med formeln



där

R^1_d är fenyl substituerad med lägre alkoxikarbonyl, eller acyloxi vald bland lägre alkanoyloxi och lägre alkoxikarbonyloxi och lägre alkoxi, och A och B avser båda det samma som ovan, eller dess salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-[2-{5-(4-hydroxi-3,5-dimetoxifenyl)(2E,4E)-2,4-pentadienoylamino}etyl]-4-(3-indolyl)-piperidin framställs.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-[2-{5-(4-acetoxi-3,5-dimetoxifenyl)(2E,4E)-2,4-pentadienoylamino}etyl]-4-(3-indolyl)-piperidin framställs.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1-[2-{5-(4-etoxikarbonyloxi-3,5-dimetoxifenyl)-(2E,4E)-2,4-pentadienoylamino}etyl]-4-(3-indolyl)-piperidin framställs.