

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 925737 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 925737

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D403/12
C07D403/14
C07D401/12
C07D401/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.12.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.12.1992

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 20.06.1993

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

19.12.1991 US 810661

13.10.1992 US 959592

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bristol-Myers Squibb Company, 345 Park Avenue, New York, NY 10154, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Smith, David W., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Yocca, Frank D., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Yevich, Joseph P., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Mattson, Ronald J., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • Williams, Andrew, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

6 • Ruediger, Edward H., Canada, KANADA, (CA)

7 • Combrink, Keith Dean, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

8 • Pearce, Bradley Clyde, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten indol-3-yylialkyyli-piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara indol-3-ylalkylpiperazinderivat

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten indol-3- yylialkyyli-piperatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

Keksinnön tausta

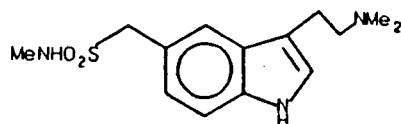
5 Tämä keksintö koskee yleisesti heterosyklisiä yhdisteitä, joilla on lääke- ja biovaikutuksia, sekä niiden valmistusta ja käyttöä. Keksintö koskee erityisesti 1,4-disubstituoituja piperatsiinijohdannaisia, joissa toinen substituentti on indol-3-yylialkyyli-ryhmä ja toinen substituentti on alkoksisubstituoitu pyrimidin-4-yyli- tai
10 pyridin-4-yylirengas. Näillä yhdisteillä on ainutlaatuinen serotonerginen profiili, jonka ansiosta ne ovat käyttökelpoisia hoidettaessa vaskulaarista päänsärkyä kuten migreeniä.

15 Archer on kuvannut sarjan keskushermostoa rauhoittavia indolylialkyyli-piperatsiineja US-patentissa 3 188 313. Piperatsiinirenkään 4-typpi-atomin monen mahdollisen substituentin joukossa oli pyrimidiini- ja pyridiini-
20 nirengas (molemmat substituomattomia). US-patentissa 3 562 278 Archer on kuvannut sarjan 1-indolylietyyli-4-substituoituja piperatsiineja. Mainittujen mahdollisten 4-substituenttien joukossa ovat pyridinyyli ja 2-pyrimidiinyyli, jotka molemmat taas ovat substituomattomat. Näiden tyyppisten yhdisteiden kuvattu farmakologinen vaikutustapa
25 on yleensä keskushermostollisesti ja psykomotorisesti rauhoittava eikä sillä ole mitään yhteistä antimigreenisten yhdisteiden kanssa. Archer ei siten ehdota tämän keksinnön mukaisia migreeninvastaisia alkoksipyridiini- tai alkoksipyrimidiiniyhdisteitä.

30 Dowie et al. ovat GB-hakemusjulkaisussa 2 124 210 kuvanneet sarjan 3-alkyyliaminoindolijohdannaisia, jotka voisivat olla potentiaalisesti käyttökelpoisia migreenin hoidossa. Eräälle tämän sarjan yhdisteelle on erikseen myöhemmin haettu patenttia Oxfordista peräisin olevassa
35 GB-patenttihakemuksessa 2 162 522, julkaistu 5.02.1986.

Tämä erityinen yhdiste on kirjallisuudessa tunnettu nimellä sumatripan (1).

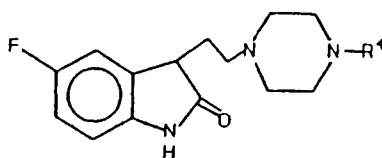
5



(1) Sumatripan

Manaoury et al. ovat 7.02.1990 EP-hakemuskulkaisussa 354 094 kuvanneet sarjan uusia indoliinijohdannaisia. Nämä yhdisteet kuvataan käyttökelpoisina hoidettaessa erilaisia keskushermoston sairauksia mukaan lukien masennusta, ahdistusta ja migreenia. Näihin yhdisteisiin kuuluvat kaavan (2) mukaiset yhdisteet,

15



(2)

20

joissa R^4 on aryyli-, pyridiini- tai kinoliiniryhmä.

Mikään näistä yhdisteistä ei tee ilmeiseksi nyt esillä olevien indol-3-yylialkyyli-piperatsiinien alkoksipyridin-4-yyli- ja alkoksipyrimidin-4-yylijohdannaisten käyttöä hoidettaessa vaskulaarista päänsärkyä kuten migreeniä.

Migreeni kuuluu suurempaan päänsärkyjen luokkaan, johon myös kuuluvat yhdistelmäpäänsäryt ja muut päänsäryt, joiden etiologialla uskotaan olevan vaskulaarisia syitä. Näitä päänsärkyjä kutsutaan vaskulaarisiksi päänsäryiksi. Ajankohtainen yhteenveto päänsäryistä ja sen hoidosta on: Luku 13: "Drugs Used to Treat Migraine and Other Headaches" teoksessa Drug Evaluations, 6:th Edn., 1986, s. 239 - 253 American Medical Association, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA.

35

Usein esiintyvät epäsäännölliset päänsärkyjaksot ovat monen ihmisen vaivana, mutta ne ovat usein akuutteja ja kestoajaltaan lyhyitä. Tällaisesta päänsärystä pääsee usein eroon mietojen analgeettien kuten aspiriinin tai asetaminofenin avulla. Tällainen päänsärky on varsin tavallinen ja vaikka se onkin tuskallinen ja ärsyttävä, se harvoin tekee toimintakyvyttömäksi tai voimattomaksi. Kroonisesti palautuva vaskulaarinen päänsärky johtaa kuitenkin usein siihen, että potilas hakeutuu lääkärin puolelle johtuen säryn voimakkuudesta, joka usein tekee toimintakyvyttömäksi.

Vaikka ei olekaan olemassa mitään kansainvälisesti hyväksyttyä päänsärkyjen luokitussysteemiä, tarkoitetaan tämän keksinnön puitteissa vaskulaarisella päänsäryllä pääsääntöisesti migreeniä ja yhdistelmäpäänsärkyä. Migreenillä tarkoitetaan tavallista ja klassillista tyyppiä sekä alan ammattimiehelle tuttuja migreenivariantteja. Muut alalajit kuten toksinen vaskulaarinen ja hypertensiivinen päänsärky, krooninen kohtauksittain esiintyvä toispuolinen päänsärky sekä tietyt lihassupistukset ja kombinoidut tai sekatyypiset vaskulaariset-lihaspäänsäryt voivat myös kuulua vaskulaarityyppiseen päänsärkyluokaan ja niitä voidaan hoitaa esillä olevan keksinnön avulla. Alan ammattimiehelle on selvää ettei mikään yksittäinen hoito ole tehokas kaikkien niiden potilaiden suhteen, joilla on todettu saman alalajin päänsärkyä, jolloin päänsärkyjen luokituksen suhteen syntyy lisää epäselvyyksiä.

Tavallisimmat päänsärkyjen hoidossa käytettävät lääkkeet kuuluvat seuraaviin ryhmiin:

ergotalkaloidit,
 β -salpaavat aineet,
 kalsiumkanavaa salpaavat aineet,
 antidepressantit,
 edellä olevien seokset.

Toistuvan vaskulaarisen päänsäryn hoidon tekee vaikeaksi se seikka, ettei ole olemassa yhtä ainoaa terapiaa, joka olisi tehokas kaikilla potilailla, jotka kärsivät samantyyppisestä päänsärystä, sekä että näiden päänsärkyjen hoidoksi on valittava joko lyhentävä tai profylaktinen menetelmä. Lisää ongelmia aiheuttavat lääkkeet, kuten ergotamiini, jotka jatkuvasti käytettyinä aiheuttavat riippuvuutta. Toinen tärkeä seikka esillä olevan keksinnön suhteen on, että tehokkaimmat käytössä olevat migreenin vastaiset aineet, so ergotyhdisteet kuten methysergide, aiheuttavat pitkällä aikavälillä vakavia käyttöä rajoittavia sivuvaikutuksia.

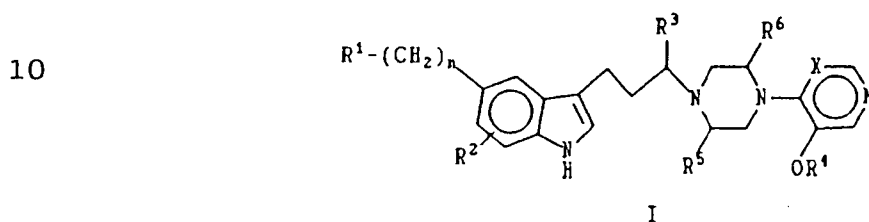
Siten migreenin ja vastaavien sairauksien hoitoon tarvitaan tehokas ja varma lääke, jota voidaan käyttää joko profylaktisesti tai lievittämään jo olemassa olevaa päänsärkyä.

Esillä oleva keksintö koskee uusien indol-3-yylialkyyli-piperatsiinien alkoksipyridin-4-yyli- ja alkoksipyrimidin-4-yylijohdannaisien käyttöä hoidettaessa vaskulaarista päänsärkyä, erityisesti migreeniä; menetelmiä niiden valmistamiseksi; ja niiden farmaseuttisia koostumuksia ja lääkinnällistä käyttöä.

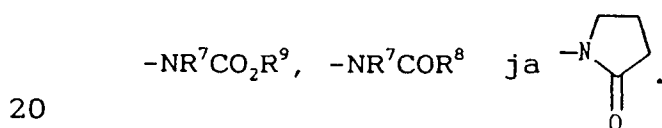
Keksinnön yhteenveto ja seikkaperäinen kuvaus

Keksinnön mukainen menetelmä on tarkoitettu lievittämään vaskulaarista tai vaskulaarista tyyppiä olevaa päänsärkyä, joista migreeni ja yhdistelmäpäänsärky ovat parhaiten tunnetut erityiset esimerkit. Menetelmä käsittää oleellisesti indol-3-yylialkyyli-piperatsiinin alkoksipyridin-4-yyli- ja alkoksipyrimidin-4-yylijohdannaisen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävien suolan annon ihmiselle, joka on tällaisen hoidon tarpeessa. Käytettäväksi esillä olevassa menetelmässä annetaan edullisesti suun tai nenän kautta farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät uusia migreenin vastaisia aineita.

Yleisesti keksintö koskee vaskulaarisen päänsäryn hoitamista indol-3-yylialkyyli-piperatsiinien alkoksipyridin-4-yyli- ja alkoksipyrimidin-4-yylijohdannaisilla. Tietty näkökohta koskee uusia yhdisteitä, joilla on hyödyllisiä migreeninvastaisia serotonergisiä ominaisuuksia ja joille on tunnusomaista että niitä voidaan esittää kaavalla I.



Kaavassa I, R¹ on substituentti, joka on valittu ryhmästä, amino, syaani, nitro, -OCH₂CN, -OCH₂CONR⁷R⁸, -O₂CR⁹, -O₂CNR⁷R⁸, -SO₂NR⁷R⁸, -SO₂R⁹, -COR⁸, -CO₂R⁹, -CONR⁷R⁸,



R² on valittu ryhmästä vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi ja -CO₂R⁹. Kuvaava termi alempi tarkoittaa tässä yhteydessä orgaanista radikaalia, jossa on 1 - 4 hiiliatomia.

R³ ja R⁷ tarkoittavat itsenäisesti vetyä tai alempaa alkyyliä. R³ ei kuitenkaan voi tarkoittaa vetyä kun ryhmä R¹-(CH₂)_n- tarkoittaa -CONH₂.

R⁴ tarkoittaa alempaa alkyyliä, jolloin metyyli on edullinen.

R⁵ ja R⁶ tarkoittavat itsenäisesti vetyä tai alempaa alkyyliä, tai R⁵ ja R⁶ voivat yhdessä muodostaa metyleeni- tai etyleenisillan.

R⁸ on valittu ryhmästä vety, alempi alkyyli, R⁷-substituoitu fenyyli-alempi alkyyli ja trifluorimetyyli.

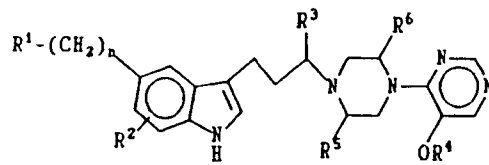
R^9 tarkoittaa alempaa alkyyliä tai R^7 -substituoitua fenyyli-alempaa alkyyliä.

X voi olla joko -CH-, jolloin syntyy pyridiinirengas, tai -N-, jolloin syntyy pyrimidiinirengas.

5 Symboli n on 0 tai kokonaisluku 1 tai 2.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan jakaa kahteen rakenteelliseen ryhmään riippuen X:n merkityksestä. Kun X on -N- (kaava I A)

10

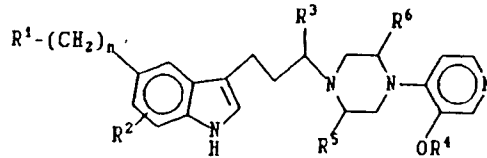


IA

15 yhdisteet kuuluvat pyrimidiiniryhmään ja R^1 ja R^6 ja n ovat määriteltäyt kuten yllä.

Kun X on -CH- (kaava I B)

20

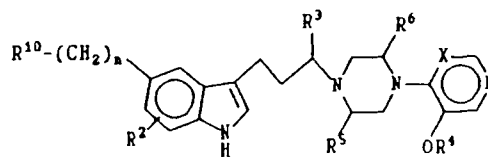


IB

25 yhdisteet kuluvat pyridiiniryhmään ja tämän ryhmän rakenteellista merkitystä voidaan laajentaa jonkin verran kun R^1 lisäksi tarkoittaa vetyä, halogeenia, alempaa alkoksia, R^7 -substituoitua fenyyli-alempaa alkoksia, hydroksia tai $-NR^7SO_2R^9$.

30 Sen tähden laajennettu yhdisteryhmä määritellää kaavan XXI avulla

35



XXI

jossa R^{10} rajoittuu R^1 :n merkitykseen kun X on -N- ja tarkoittaa R^1 kuten myös vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliä, alempaa alkoksia, R^7 -substituoitua fenyyli-alempaa alkoksia, hydroksia tai $-NR^7SO_2R^9$ kun X on -CH-. $R^2 - R^9$, n ja X ovat määritelty kuten edellä.

Lisäksi kaavan XXI mukaiset yhdisteet käsittävät kaikki farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja/tai niiden solvaatit. Hydraatit ovat edullisia solvaatteja. Keksintö koskee myös stereoisomeerejä sekä optisia isomeerejä esim. enantiomeeriseoksia sekä yksittäisiä enantiomeerejä ja diastereomeerejä, jotka syntyvät esillä olevan yhdistesarjan tiettyjen yhdisteiden rakenteellisesta assymetriasta. Yksittäisten isomeerien erotus tapahtuu soveltamalla alan ammattimiehelle tunnettuja menetelmiä. Termi alempi alkyyli tarkoittaa sekä suoraketjuista että haaroittunutta hiiliketjuradikaalia, jossa on 1 - 4 hiiliatomia. Kuvaavia tällaisia radikaaleja ovat hiiliketjut, jotka voivat olla metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, 1-butyli, 1-metyylipropyyli ja 2-metyylipropyyli. Halogeeni tarkoittaa fluoria, klooria, bromia ja jodia, jolloin fluori ja kloori ovat edullisia ja fluor on edullisin.

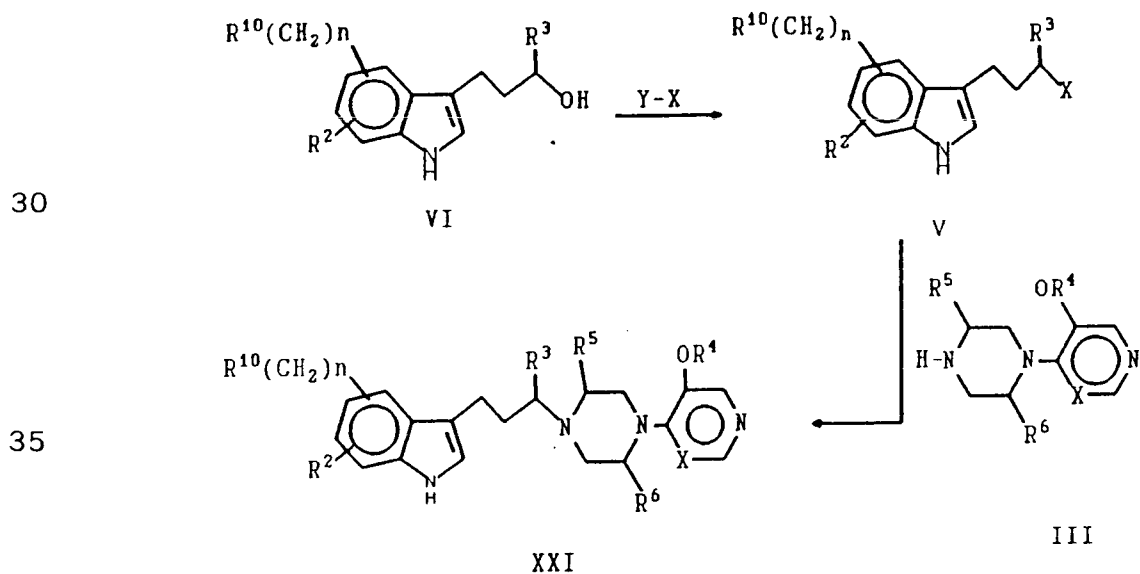
Keksinnön mukaiset farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat sellaisia, joissa vastaioni ei merkittävässä määrin vaikuta suolan myrkyllisyyteen tai farmakologiseen aktiivisuuteen ja sellaisinaan ne ovat kaavan XXI mukaisten emästen farmakologisia ekvivalentteja. Ne ovat yleensä edullisia lääkinnällisessä käytössä. Tietyissä tapauksissa niillä on fysikaalisia ominaisuuksia, jotka tekevät ne soveliaimmiksi farmaseuttisiin koostumuksiin kuten liukoisuus, hygroskooppisuuden puute, puristettavuus tabletteja ajatellen ja yhteensopivuus muiden aineosien kanssa, joiden kanssa ainetta voidaan käyttää farmaseuttisiin tarkoituksiin. Suolat valmistetaan tavanomaisesti sekoittamalla kaavan XXI mukaista emästä valitun

hapon kanssa edullisesti liuoksessa käyttämällä ylimäärin
 tavallisesti käytettyä liuotinta kuten vettä, eetteriä,
 bentseeniä, metanolia, etanolia, etyyliasettaattia tai ase-
 tonitriiliä. Niitä voidaan valmistaa myös metateesillä eli
 5 ioninvaihtohartsikäsittelyllä olosuhteissa, joissa kaavan
 XXI mukaisen yhdisteen suolan toinen ioni korvataan toi-
 sella olosuhteissa, jotka sallivat halutun yhdisteen erot-
 tamisen esim. saostamalla liuoksesta tai uuttamalla liuot-
 timeen tai eluoimalla ioninvaihtohartsista tai retentoi-
 10 malla ioninvaihtohartsiin. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä
 happoja kaavan XXI mukaisen yhdisteen suolojen muodostami-
 seksi ovat rikki-, fosfori-, kloorivety-, bromivety-, jo-
 divety-, sitruuna-, etikka-, bentsoe-, kaneli-, fumaari-,
 manteli-, oksaali-, fosfori-, typpi-, lima-, isetioni-,
 15 palmitiini-, heptaani- ja muut hapot.

Kaavan XXI mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa
 soveltamalla yleistä kaaviossa 1 esitettyä menetelmää.
 Välituoteyhdisteiden valmistusmenetelmät on esitetty kaa-
 viossa 2. Lisäksi tietyt yhdisteet ja niiden synteetit
 20 esitetään seikkaperäisesti jäljempänä osassa "Eriyisten
 suoritusmuotojen kuvaus".

Kaavio 1

Yleinen mentelmä kaavan XXI mukaisten yhdisteiden
 25 valmistamiseksi



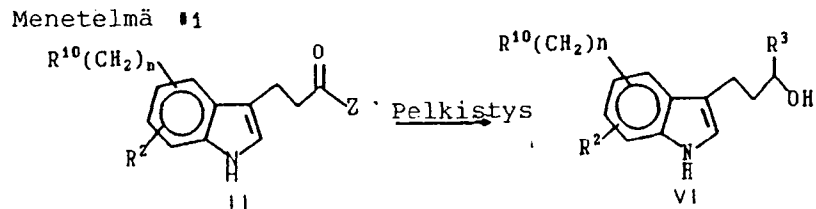
Kaavion 1 mukaisessa menetelmässä, $R^2 - R^6$, R^{10} ja n ovat määritelty kuten edellä. Reagenssi Y-X tarkoittaa lähtevää ryhmää, jossa X on lähtevä ryhmä kuten tosyyli, mesyyli, halogenidi, sulfaatti, fosfaatti jne; ja Y on
 5 joko protoni tai vastaioni: esim Y-X voi olla HBr, mesyyli- tai tosyylidikloridi tai vastaava. Kaavion 1 mukaiset reaktiot ja niiden sovellutukset ovat alan ammattimiehelle tuttuja ja olosuhteiden ja reagenssien muunnelmät ovat helposti ymmärrettävissä.

10 Kaavan VI mukainen indolyylialkyylialkoholi muutetaan kaavan V mukaiseksi aktivoituksi välituotteeksi, jossa alkoholiryhmä on muutettu orgaaniseksi lähteväksi ryhmäksi. Saattamalla kaavan V mukainen välituote reagoimaan kaavan III mukaisen piperatsiinivälituoteyhdisteen kanssa
 15 saadaan kaavan XXI mukainen tuote.

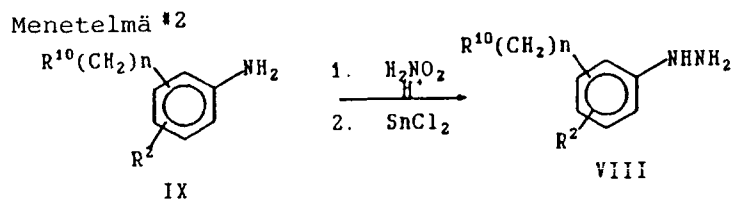
Kaavio 2

Synteettinen menetelmä välituoteyhdisteiden valmistamiseksi

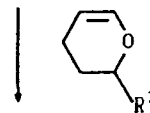
20



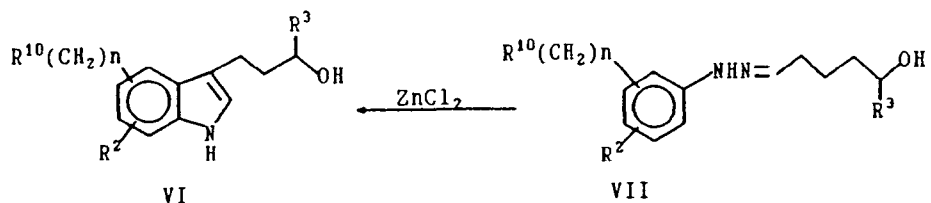
25



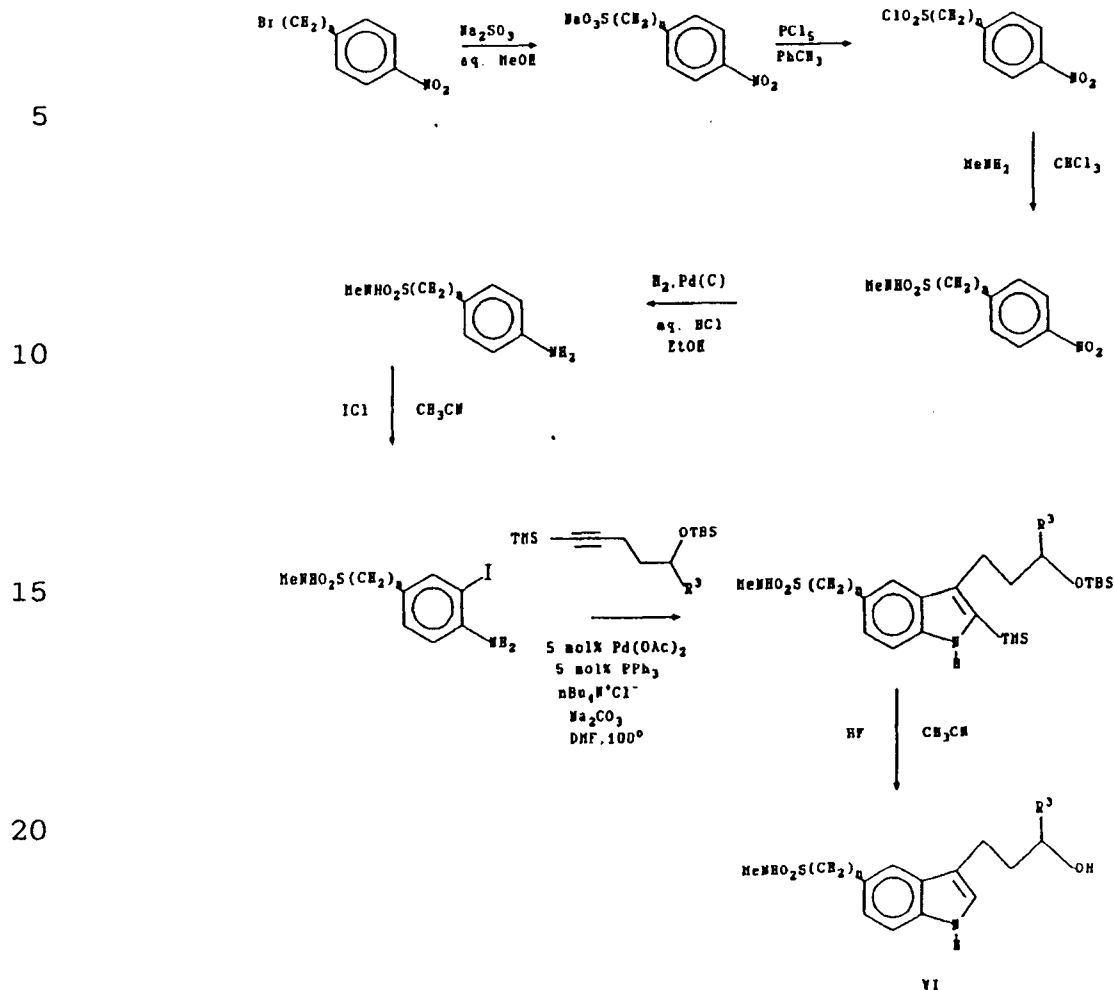
30



35



Menetelmä #3



Kaaviossa 2 on esitetty useita synteesimenetelmiä kaavan VI mukaisten välituotteiden valmistamiseksi. Syntettisen alan kemisti tietää kuinka soveltaa näitä menetelmiä valmistettaessa erityisiä kaavan VI mukaisia yhdisteitä.

Menetelmä #1 edustaa yleensä pelkistysmenetelmiä kaavan II mukaisen karbonyyliryhmän muuttamiseksi alkoholiksi. Reaktioparametrien valinta riippuu tietysti ryhmän R^{10} reaktiivisuudesta. Symboli Z tarkoittaa joko alempaa alkyylia tai alempaa alkoksia tai hydroksia. Kun Z on al-

empi alkyyli, R^3 on kaavan VI mukaisessa välituotteessa alempi alkyyli.

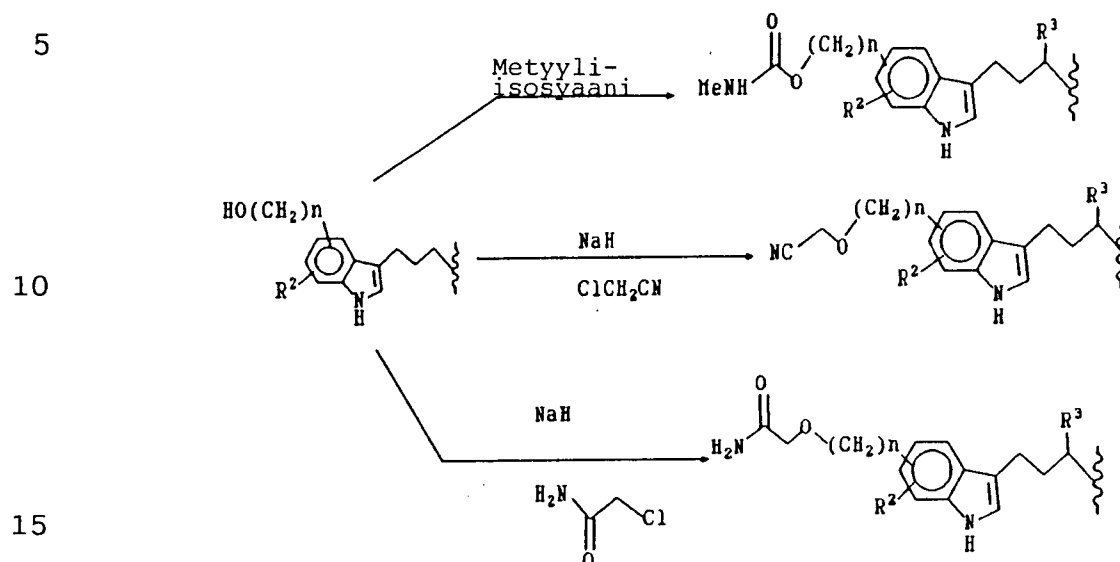
Menetelmän 1 mukainen muunneltu voidaan tehdä kaavion 1 yhteydessä yhdistämällä sopiva kaavan II mukainen yhdiste kaavan III mukaisen piperatsiinivälituoteyhdisteen kanssa, ja sitä seuraavalla natriumsyaaniboorihydridikäsittelyllä, jolloin syntyy haluttu kaavan XXI mukainen tuote. Tämä on arvokas mahdollisuus syntetisoitaessa tuotteita, joissa R^3 tarkoittaa alempaa alkyyliä ja R^{10} tarkoittaa ryhmää, joka on kemiallisesti inertti natriumsyaaniboorihydridin suhteen.

Menetelmä #2 käsittää indolyylialkyylialkoholin synteettisen muokkauksen kaavojen VII ja VIII mukaisten hydratsonivälituotteiden kautta ja renkaan sulkeutumisen indolisysteemiksi.

Menetelmä #3 kuvaa erityisen käyttökelpoista menetelmää kaavan VI mukaisten välituotteiden valmistamiseksi, joissa R^1 on $-SO_2NR^7R^8$. Erityiset menetelmää #3 käsittävät esimerkit esitetään seikkaperäisesti alempana kokeellisessa osassa.

Lisää kaavan XXI mukaisia yhdisteitä voidaan saada muuntelemalla kemiallisesti R^{10} -indolyylisubstituenttiä. Esimerkkejä tällaisesta ovat syaaniryhmän muuttaminen aminokarbonyylisubstituentiksi käyttämällä voimakkaita hydroksidireagensseja kuten KOH:ia; aminoryhmien muuttaminen amideiksi, laktaameiksi ja sulfoniamideiksi sekä monet muut R^{10} -hydroksisubstituentin muunnellut muiksi funktionaaliksi ryhmiksi kuten kaaviossa 4 on esitetty.

Kaavio 4
Indolin funktionaalinen ryhmän muunteleminen kaavan XXI mukaisilla yhdisteillä



Yllä kuvattujen menetelmien vaiheiden reagenssit, liuottimet ja reaktio-olosuhteet ovat tunnettuja orgaanisen syntetiikan ammattimiehelle koska menetelmissä käytetään vakioutuja orgaanisia reaktioita, joiden detaljit ovat helposti löydettävissä kemiallisesta kirjallisuudesta. Näitä menetelmiä voidaan muunnella, jolloin saadaan muita keksinnön mukaisia yhdisteitä, joita ei ole erikseen kuvattu. Alan ammattimiehelle on myös selvää että menetelmiä voidaan muunnella, jolloin samoja yhdisteitä voidaan valmistaa hieman eri menetelmin.

Jotta kuvaus olisi täydellisempi, edustavia syntetisiä esimerkkejä on esitetty alempana osassa "Eriytyisten suoritusmuotojen kuvaus".

30 Serotoniini on liitetty migreenin patofysiologiaan kun on todettu että migreenikohtauksen jälkeen serotoniinimetaboliittien erityys lisääntyy ja migreenipäänsäryn aikana serotoniinpitoisuus verihiutaleissa laskee. Jäljempä ilmiö näyttää olevan migreenille olennainen eikä johdus-
 35 tuskasta tai stressistä. (Anthony et al., "Plasma seroto-

nin in migraine and stress", Arch. Neurol. 1967, 16: 544 - 552). Tärkempää on että reserpiinin anto lihakseen alentaa plasman serotoniinia ja aiheuttaa tyypillisen migreeni-tyyppisen päänsäryn niissä, jotka kärsivät migreenistä.
 5 Tätä aiheutettua päänsärkyä voidaan lievittää antamalla hitaasti suonensisäisesti serotoniinikreatiniinisulfaattia. (Kimball et al., "Effect of serotonin in migraine patients", Neurology N.Y., 1960, 10: 107 - 111).

Vaikka onkin osoittautunut että serotoniini voi olla
 10 tehokas hoidettaessa migreenikohtauksia, sen käyttö migreenin hoidossa on poissuljettu sen sivuvaikutusten kuten rauhattomuuden, pahoinvoinnin, heikkouden, kiihtyneen hengityksen, kasvojen punastumisen ja tuntoharhojen vuoksi. (Lance et al., "The control of cranial arteries by
 15 humoral mechanisms and its relation to the migraine syndrome", Headache, 1967, 7: 93 - 102). Tästä syystä spesifisimmät serotoniiniyhdisteet, jotka hoitaisivat migreenin ilman kaikkia muita vaikutuksia ovat potentiaalisesti käyttökelpoisia migreenin vastaisia lääkkeitä. Tehdyt löy-
 20 döt ovat johtaneet havaintoon että yhdisteet, jotka ovat selektiivisiä 5-HT_{1D} alityypin serotoniinireseptoreille olisivat kliinisesti tehokkaita migreenin hoidossa. Tässä suhteessa keksinnön mukaisilla yhdisteillä on voimakas affinitetti 5-HT_{1D}-kohdalla. Mielenkiintoisilla kaavan XXI
 25 mukaisilla yhdisteillä on vaikutuksia, joiden yhteydessä näiden yhdisteiden IC₅₀-arvot ovat vähemmän kuin 100 nmolaariset. Edullisten yhdisteiden IC₅₀-arvot ovat vähemmän kuin 10 nmolaariset.

5-HT_{1D}-sitoutumisominaisuuksien määrittäminen suoritettiin käyttäen menetelmää, jonka kuten ovat kuvanneet Heuring ja Peroutka, J. Neurosci., 7 (3), 1987, 894 - 903; käyttäen vain pieniä muutoksia. In vitro IC₅₀-testiarvot (nM) määritettiin keksinnön mukaisille yhdisteille käyttäen tritioitua serotoniinia.
 30

Keksinnön toinen näkökohta tarjoaa menetelmän hoi-
taa potilasta, joka kärsii vaskulaarisesta päänsärystä
antamalla potilaalle terapeuttisesti tehokas annos kaavan
XXI mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyt-
5 tävää suolaa ja/tai solvaattia.

Kaavan XXI mukaisten yhdisteiden anto ja annostus
suoritetaan samalla tavalla kuin vertailuyhdisteellä suma-
triptaanilla, vrt. Oxford, GB 2 162 522 A. Vaikka antoa ja
annostusta on tarkasti säädettävä joka tapauksessa, käyt-
10 täen tervettä ammatillista harkintaa ja ottaen huomioon
potilaan iän, painon ja tilan, antotavan ja sairauden
luonteen ja vakavuuden, päivittäinen annos on yleensä noin
0,05 - noin 10 mg/kg, edullisesti 0,1 - 2 mg/kg, ruuansu-
latuskanavan ulkopuolisesti annettaessa, ja noin 1 - noin
15 50 mg/kg, edullisesti noin 5 - 20 mg/kg suun kautta annet-
taessa. Tietyissä tapauksissa tarpeellinen terapeuttinen
vaikutus voidaan saavuttaa pienimmillä annoksilla kun taas
toisisaa tapauksissa voidaan tarvita suurempia annoksia.
Systeemisellä annolla tarkoitetaan suun kautta, nenän kau-
20 tta, peräsuolen kautta ja ruuansulatuskanavan ulkopuolella
(so. lihakseen, laskimoon ja ihonalaisesti) tapahtuvaa an-
toa. Yleensä voidaan todeta että annettaessa keksinnön mu-
kaista yhdistettä suun kautta tarvitaan suurempi annos ai-
kaansaamaan sama vaikutus kuin pienemmällä annoksella an-
25 nettuna nenän kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolella.
Hyvän kliinisen käytännön mukaisesti on edullista antaa
esillä olevia yhdisteitä konsentraatioissa, jotka aikaan-
saavat tehokkaita migreenin vastaisia vaikutuksia aiheut-
tamatta mitään haitallisia tai ikäviä sivuvaikutuksia.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan migreenin vas-
30 taisina aineina antaa sellaisinaan terapeuttisina aineina
tai yhdessä muiden terapeuttisten aineiden kanssa. Tera-
peuttisesti ne annetaan yleensä farmaseuttisina koostumuk-
sina, jotka käsittävät migreenin vastaisen määrän kaavan
35 XXI mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyt-

tävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan. Farmaseuttiset koostumukset, joissa on noin 1 - 500 mg aktiivista ainetta annosyksikköä kohti ovat edullisia ja ne valmistetaan tavallisesti tabletteina, pastilleina, kapseleina, jauheina, vesi- tai öljysuspensioina, siirap-
5 peina, eliksiireinä ja vesiliuoksina.

Farmaseuttisen koostumuksen luonne riippuu tietysti halutusta antotavasta. Esimerkiksi ovat suun kautta annettavaksi tarkoitettut koostumukset ovat tablettien tai kap-
10 seleiden muodossa ja ne voivat sisältää tavanomaisia täyteaineita kuten sideaineita (esim. tärkkelystä) ja kostutusaineita (esim. natriumlauryylisulfaattia). Kaavan XXI mukaisten yhdisteiden liuoksia ja suspensioita yhdessä tavanomaisten farmaseuttisten liuottimien kanssa käytetään
15 nenän kautta ja ruuansulatuskanavan ulkopuolella annettavaksi tarkoitetuissa koostumuksissa kuten vesiliuoksia laskimonsisäisesti annettavaksi tarkoitetuissa koostumuksissa tai öljysuspensioita lihakseen annettavaksi tarkoitetuissa koostumuksissa.

20 Erityisten suoritusmuotojen kuvaus

Yhdisteet, jotka muodostavat tämän keksinnön, niiden valmistusmenetelmät ja niiden biologinen vaikutustapa ilmenevät täydellisemmin seuraavista esimerkeistä, jotka esitetään ainoastaan kuvaavina eivätkä rajoita keksinnön
25 laajuutta tai puitteita. Seuraavissa esimerkeissä, jotka kuvaavat edellä olevia synteettisiä menetelmiä, lämpötilat ilmoitetaan Celcius-asteina ja sulamispisteet ovat korjaamattomat. Ydinmagneettisilla resonanssi (NMR) spektri-arvoilla tarkoitetaan kemiallista siirtymää (δ) ilmoitettuna miljoonasosina (ppm) tetrametyylisilaanin (TMS) suhteen.
30 Suhteellinen pinta-ala erilaisia siirtymiä varten ^1H NMR-spektri-arvoissa vastaa molekyylin tietyn funktionaalisuuden vetyatomien määrää. Siirtymien luonne multiplisiteetin suhteen ilmoitetaan leveänä singlettinä (bs), singlettinä (s), multipllettinä (m), triplettinä (t) tai dublettinä
35

(d). Käytettyjä lyhenteitä ovat DMSO-d₆ (deuteriodimetyyli-
sulfoksidi), CDCl₃ (deuteriokloroformi); ja muutoin lyhen-
teet ovat tavanomaisia. Infrapunaspektrien (IR) kuvakset
käsittävät ainoastaan aaltolukuabsorptiot (cm⁻¹), jotka
5 ovat hyödyllisiä identifioitaessa funktionaalisia ryhmiä.
IR-määritykset suoritettiin käyttäen kaliumbromidia (KBr)
laimentimena. Alkuaineanalyysit ilmoitetaan painoprosent-
teina.

Seuraavat esimerkit kuvaavat seikkaperäisesti kaa-
van XXI mukaisten yhdisteiden valmistusta sekä kaikkien
10 menetelmien syntettisiä välituotteita. Alan ammattimiehelle
on ilmeistä että muuntelemalla materiaaleja ja menetel-
miä voidaan valmistaa muita tässä kuvattuja yhdisteitä.
Uskotaan että alan ammattimies edellä olevan selityksen
15 ja seuraavien esimerkkien perusteella pystyy täysin hyö-
dyntämään keksintöä.

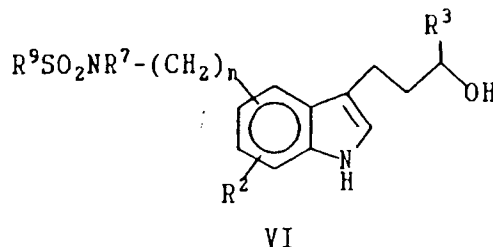
A. Välituotteiden valmistus

Alla esitetään muutamia menetelmiä kolmessa kaavion
2 mukaisessa menetelmässä käytettyjen synteettisten väli-
20 tuotteiden valmistamiseksi. Useimmat lähtöaineet ja tietyt
välituotteet (esim. kaavojen II ja V mukaiset yhdisteet)
ovat joko kaupallisesti saatavissa tai niiden valmistuk-
seen tarvittavat menetelmät ovat helposti löydettävissä
kemiallisessa kirjallisuudessa, jolloin alan ammattimies
25 pystyy niitä täysin käyttämään hyväksi.

Kaavan VI mukaiset yhdisteet

Seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet:

30



Esimerkki 1**3-(5-etaanisulfonyyliamino-1H-indol-3-yyli)propano-
li****5-etaanisulfonyyliamino-1H-indoli**

5 Liuokseen, jossa oli 5-amino-1H-indolia (10,0 g, 76 mmol) ja trietyyliamiinia (15,8 ml, 114 mmol) 100 ml:ssa CH₂Cl₂ 0 °C:ssa lisättiin tipoittain liuos, jossa oli etaanisulfonyylikloridia (7,9 ml, 83 mmol) 25 ml:ssa CH₂Cl₂. Liuos sai hitaasti lämmetä 23 °C:seen 20 tunnissa.

10 Reaktioseos väkevöitiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin 400 ml:aan etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros pestiin 100 ml:lla vettä, 50 ml:lla 0,1 M kloorivetyhappoa, 50 ml:lla kyllästettyä NaHCO₃-liuosta, ja 50 ml:lla kyllästettyä NaCl-liuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä K₂CO₃:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuumissa,

15 jolloin saatiin 5-etaanisulfonyyliamino-1H-indolia (16,9 g, > 99 %) joka käytettiin ilman eri puhdistusta.

5-metyyli(etaanisulfonyyli)amino-1H-indoli

20 Liuokseen, jossa oli 5-etaanisulfonyyliamino-1H-indolia (8,96 g, 40 mmol) 200 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania 0 °C:ssa lisättiin tipoittain 2,5 M n-BuLi-liuosta heksaanissa (17,6 ml, 44 mmol). Kun liuosta oli sekoitettu 30 minuuttia 0 °C:ssa, metyylijodidia (6,25 g, 44 mmol) lisättiin tipoittain. Reaktioseos sai lämmetä 23 °C:seen ja

25 sitä sekoitettiin 66 tuntia. Seos kaadettiin etyyliasetaattiin, pestiin viidellä 100 ml:n annoksella 1 N NaOH, ja lopuksi kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä K₂CO₃:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin 5-metyyli(etaanisulfonyyli)amino-1H-indolia (9,52 g, > 99 %).

30

3-(5-etaanisulfonyyliamino-1H-indol-3-yyli)propaanihappo

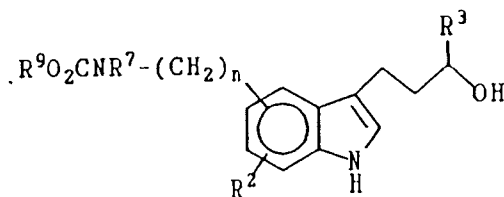
35 Liuosta, jossa oli 5-etaanisulfonyyliamino-1H-indolia (8,0 g, 36 mmol), akryylihappoa (5,15 g, 71 mmol) ja etikkahappoanhydridiä (7,3 g, 71 mmol) 35 ml:ssa etikka-

happoa lämmitettiin 90 °C:ssa 20 tuntia. Haihtuvat yhdisteet poistettiin suurvakuumissa 90 °C:ssa. Jäännös liuotettiin 1 N NaOH:iin ja tehtiin happamaksi pH-arvoon 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Vesiliuos uutettiin viidellä annoksella etyyliasetaattia. Orgaaniset uutteet yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä MgSO₄:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin 3-(5-etaanisulfonyyliamino-1H-indol-3-yyli)propanihappoa (10,6 g raakaa materiaalia). NMR- ja massaspektrianalyysin perusteella haluttu tuote oli läsnä. Tätä ainetta ei yritetty puhdistaa; sitä pelkistettiin heti kuten alla on kuvattu.

3-(5-etaanisulfonyyliamino-1H-indol-3-yyli)propanoli

Liuokseen, jossa oli raakaa 3-(5-etaanisulfonyyliamino-1H-indol-3-yyli)propanihappoa (10,6 g, 36 mmol) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa lisättiin liuos, jossa oli 1,0 M boraania tetrahydrofuraanissa (161 ml, 161 mmol). Reaktioseos sai lämmitä 23 °C:seen ja se sai seistä kaksi tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen ja 100 ml 5 N KOH lisättiin hitaasti. Kun seos oli seissyt 16 tuntia, orgaaninen kerros erotettiin ja vesifaasi uutettiin neljällä annoksella tetrahydrofuraania. Vesifaasi neutraloitiin väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin vedettömällä K₂CO₃:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuumissa. Silikageelikromatografoimalla (CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH; 95:5:0,5) jäännös saatiin 3-(5-etaanisulfonyyliamino-1H-indol-3-yyli)propanolia (1,76 g, 18 %).

Seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet:



VI

Esimerkki 2**3-[5-(fenyylimetoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]propanoli****Fenyylimetyyli(1H-indol-5-yyli)karbamaatti**

5 Liuokseen, jossa oli 5-aminoindolia (10,0 g, 76 mmol) ja trietyyliamiinia (7,67 g, 76 mmol) asetonitriilissä (400 ml) 0 °C:ssa lisättiin tipoittain liuos, jossa oli karboksibensyylioksidia (12,93 g, 75,8 mmol) asetonitriilissä (80 ml). Lisäyksen jälkeen

10 reaktioseos sai lämmitä 23 °C:seen ja sai seistä 60 tuntia. Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös käsiteltiin vedellä, jossa oli Na₂CO₃ (76 mmol). Seos uutettiin neljällä annoksella CH₂Cl₂. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin K₂CO₃:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikromatografoimalla (heksaani:etyyliasetaattia-gradientti; 4:1 - 1:1) konsentraatti saatiin fenyylimetyyli-(1H-indol-5-yyli)karbamaattia (5,11 g, 25 %).

15 **Fenyylimetyyli[3-[(dimetyyliamino)metyyli]-1H-indol-5-yyli]karbamaatti**

20 Liuokseen, jossa oli fenyylimetyyli(1H-indol-5-yyli)karbamaattia (3,76 g, 14,1 mmol) etanolissa (6 ml) lisättiin dimetyyliamiinia (1,75 ml, 40-%:ista vesiliuosta) ja formaldehydiä 1,25 ml, 40-%:ista vesiliuosta). Reaktioseosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 16 tuntia. Liuotin poistettiin vakuuissa ja jäännös käsiteltiin 10-%:isella Na₂CO₃-liuoksella ja uutettiin neljällä annoksella etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin Na₂CO₃:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikromatografoimalla (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH-gradientti 93:7:0,7 - 90:10:1) konsentraatti saatiin fenyylimetyyli[3-[(dimetyyliamino)metyyli]-1H-indol-5-yyli]karbamaattia (2,30 g, 51 %).

N,N,N-trimetyyli-1-[5-[(fenyylimetoksikarbonyyli)-amiini]-1H-indol-3-yyli]metanaminiumjodidi

Liuokseen, jossa oli fenyylimetyyli[3-[(dimetyyli-amino)-metyyli]-1H-indol-5-yyli]karbamaattia (2,30 g, 7,1 mmol) tetrahydrofuraanissa (75 ml) 0 °C:ssa lisättiin ti-
 5 poittain metyylijodidia (1,52 g, 10,7 mmol). Reaktioseos sai lämmitä 23 °C:seen ja sai seistä kaksi tuntia. Saostuma suodatettiin ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin N,N,N-trimetyyli-1-[5-[(fenyylimetoksikarbonyyli)amiini]-
 10 1H-indol-3-yyli]metanaminiumjodidia (2,94 g, 89 %).

Metyyli-2-metoksikarbonyyli-3-[5-[(fenyylimetoksi-karbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]propionaatti

Liuokseen, jossa oli natriumdimetyylimalonaattia (1,12 g, 7,3 mmol) metanolissa (15 ml) lisättiin metanoli-
 15 liuos (50 ml), jossa oli N,N,N-trimetyyli-1-[5-[(fenyyli-metoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]metanaminiumjo-
 didia. Syntynyttä liuosta lämmitettiin refluksointilämpö-
 tilassa 24 tuntia. Liuotin poistettiin vakuuissa. Konsen-
 traatti käsiteltiin kyllästetyllä NaHCO₃-lioksella ja uu-
 20 tettiin kolmella annoksella etyyliasetaatia. Yhdistetyt
 orgaaniset uutteen pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella,
 kuivattiin K₂CO₃:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuu-
 issa. Silikageelikromatografoimalla (60:40 heksaani:etyy-
 25 liasetaatia) konsentraatti saatiin metyyli-2-metoksikarbo-
 nyli-3-[5-[(fenyylimetoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-
 yyli]propionaattia (1,17 g, 59 %), jonka rakenne varmis-
 tettiin NMR- ja MS-analyysillä.

Metyyli-3-[5-[(fenyylimetoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]propionaatti

Liuokseen, jossa oli metyyli-2-metoksikarbonyyli-3-
 30 [5-[(fenyylimetoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]pro-
 pionaattia (1,17 g, 2,8 mmol) pyridiinissä (15 ml) lisät-
 tiin natriumjodidia (0,83 g, 5,5 mmol) ja syntynyttä liu-
 osta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 24 tuntia. Liu-
 35 otin poistettiin vakuuissa. Konsentraatti käsiteltiin

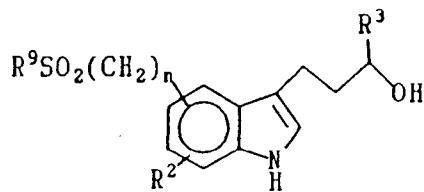
kyllästetyllä NaHCO₃-lioksella ja uutettiin neljällä annok-
sella etyyliasettaattia. Yhdistetyt orgaaniset uutteen pes-
tiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin K₂CO₃:lla,
suodatettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikroma-
5 tografoimalla (70:30 heksaani:etyyliasettaatti) konsentraa-
tti saatiin metyyli-3-[5-[(fenyyliacetoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]propionaattia (0,47 g, 48 %), minkä
rakenne varmistettiin NMR- ja MS-analyysillä.

10 3-[5-[(fenyyliacetoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-
yyli]propanoli

Suspensioon, jossa oli LiAlH₄ (0,08 g, 2 mmol) tetra-
hydrofuraanissa -20 °C:ssa lisättiin tipoittain tetra-
hydrofuraanialiuosta (3 ml), jossa oli metyyli-3-[5-[(fe-
nyyliacetoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]propionaat-
15 tia (0,47 g, 1,3 mmol). Lisäyksen jälkeen reaktio sai sei-
stä -20 °C:ssa viisi tuntia. Ylimäärä pelkistintä tuhot-
tiin lisäämällä tipoittain vettä (0,1 ml), sekä 15-%:ista
NaOH-liosta (0,1 ml), ja lopuksi 0,3 ml vettä. Seos sai
lämmetä 23 °C:seen ja seistä 16 tuntia. Reaktioseos suoda-
20 tettiin celitekerroksen läpi ja suodatinkakku pestiin
Et₂O:lla. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin K₂CO₃:lla,
suodatettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikroma-
tografoimalla (1:1 heksaani:etyyliasettaatti) konsentraatti
saatiin 3-[5-[(fenyyliacetoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-
25 3-yyli]propanolia (0,31 g, 72 %), jonka rakenne varmistet-
tiin NMR- ja MS-analyysillä.

Seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet:

30



VI

Esimerkki 3**3-[5-[(metyylisulfonyyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]-propanoli****1-[2-[(metyylisulfonyyli)metyyli]-4-nitrobentseeni**

5 Liuosta, jossa oli 4-nitrobentsyylibromidia (2,16 g, 10 mmol) ja natriummetaanisulfinaattia (1,12 g, 11 mmol) dimetyyliformamidissa (25 ml) lämmitettiin refluksointilämpötilassa 0,5 tuntia. Liuotin poistettiin vakuumissa ja jäännös uutettiin CH₂Cl₂:lla ja vedellä. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin 1-[2-[(metyylisulfonyyli)metyyli]-4-nitrobentseeniä (1,54 g, 71,6 %), joka käytettiin ilman eri puhdistusta.

15 1-[2-[(metyylisulfonyyli)etyyli]-4-nitrobentseeni

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla lähtien 1-(2-bromietyyli)-4-nitrobentseenistä ja natriummetaanisulfinaatista.

4-amino-1-[2-(metyylisulfonyyli)metyyli]bentseeni

20 Suspensio, jossa oli 1-[2-(metyylisulfonyyli)metyyli]-4-nitrobentseeniä (27 g, 126 mmol) ja väkevää kloorivetyhappoa (5 ml) 300 ml:ssa 66-%:ista etanolia (vesi) hydrogenoitiin (50 psi) 10 % Pd/C-katalyytillä (4 g) 23 °C:ssa 16 tuntia. Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos väkevöitiin vakuumissa etanolin poistamiseksi. Jäljelle jäävä vesifaasi tehtiin emäksiseksi lakmuksen suhteen lisäämällä 50-%:ista NaOH-liuosta, jolloin tuote, 4-amino-1-[2-(metyylisulfonyyli)metyyli]bentseeni, saostui (21,54 g, 93 %).

30 1-[2-(5-hydroksipentyylideeni)hydratsinyyli]-4-[(metyylisulfonyyli)metyyli]bentseeni

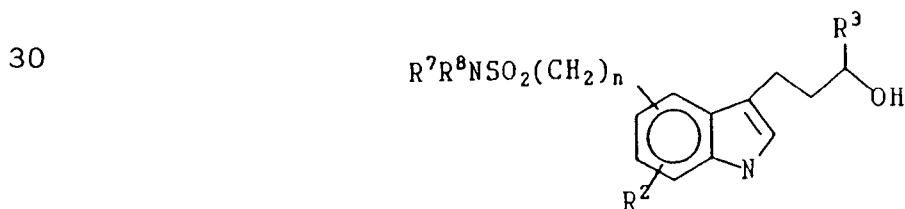
Väkevään kloorivetyliuokseen, (40 ml), jossa oli 4-amino-1-[(metyylisulfonyyli)metyyli]bentseeniä (8,0 g, 43 mmol) lisättiin vettä (40 ml). Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C:seen ja liuos, jossa oli NaNO₃ (3,58 g, 51 mmol)

vedessä (10 ml) lisättiin tipoittain. Reaktioseosta sekoi-
 tettiin 0 °C:ssa tunnin ajan ja kaadettiin liuokseen,
 jossa oli SnCl₂ (48,78 g, 216 mmol) 6 N kloorivetyhapossa
 (160 ml) -40 °C:ssa. Reaktioseos sai lämmitä 23 °C:seen ja
 5 pH säädettiin arvoon 2 50-%:isella NaOH:lla. Etanolia
 (300 ml) ja dihydropyraania (4,73 g, 56 mmol) lisättiin ja
 reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia. Seos tehtiin emäksi-
 seksi 50-%:isella NaOH:lla (pH = 10) ja suodatettiin celi-
 ten läpi. Syntynyt liuos väkevöitiin vakuuissa ja jäljel-
 10 le jäänyt vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdiste-
 tyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin
 MgSO₄:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Sili-
 kageelikromatografoimalla (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH; 95:5:0,5) kon-
 sentraatti saatiin haluttu hydratsoni (4,34 g, 38%).

15 **3-[5-[(metyylisulfonyyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]-
 propanoli**

1,2-dimetoksietaaniliuosta, jossa oli 1-[2-(5-hyd-
 roksipentylideeni)hydratsinyyli]-4-[(metyylisulfonyyli)me-
 20 tyyli]bentseeniä (4,74 g, 17 mmol) ja ZnCl₂ (11,4 g,
 84 mmol) lämmitettiin refluksointilämpötilassa 24 tuntia.
 Reaktioseos väkevöitiin vakuuissa ja jäännös liuotettiin
 veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaani-
 set kerrokset pestiin vedellä, kuivattiin MgSO₄:lla, suoda-
 tettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikromatogra-
 25 foimalla (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH; 95:5:0,5) konsentraatti saatiin
 3-[5-[(metyylisulfonyyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]propano-
 lia (1,23 g, 28 %).

Seuraavan kaavan mukaiset yhdisteet:



VI

35

Esimerkki 4**3-(3-hydroksipropyyli)-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidi****5 4-[2-(5-hydroksipentylideeni)hydratsinyyli]-N-metyyllibentseenimetaanisulfonamidi**

Suspensioon, jossa oli 14,0 g (69,9 mmol, 1,0 ekvivalenttia) 4-((N-metyylimetaanisulfonamido)metyyli)anilinia 140 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa ja 70 ml:ssa vettä 0 °C:ssa lisättiin 4,82 g natriumnitriittiä 70 ml:ssa vettä. Seosta sekoitettiin viisitoista minuuttia 0 °C:ssa. Sillä välin valmistettiin liuos, jossa oli 78,9 g stannokloridia 140 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa ja se jäähdytettiin -45 °C:seen. Diatsoniumsuolan liuos suodatettiin stannokloridiliuokseen. Reaktioseos sai lämmitä 0 °C:seen 15 tunnissa ja se saatettiin sitten varovasti pH-arvoon 3,5 lisäämällä kiinteätä kaliumhydroksidia. Reaktioseos laimennettiin 420 ml:lla etanolia ja 7,65 ml (83,9 mmol, 1,2 ekvivalenttia) 3,4-dihydro-2H-pyraania lisättiin. Reaktioseos sai sekoittua huoneenlämpötilassa kuusitoista tuntia. pH-arvoa nostettiin edelleen arvoon 10 lisäämällä kiinteätä kaliumhydroksidia. Seos suodatettiin ja etanolia poistettiin vakuuissa. Jäljelle jäävä vesikerros uutettiin kolme kertaa 500 ml:lla etyyliasettaattia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfatilla, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin öljy. Öljy kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 5 % metanolia metyleenikloridissa, jossa oli 0,5 väkevää ammoniumhydroksidia, jolloin saatiin 7,85 g (38 %) 4-[2-(5-hydroksipentylideeni)hydratsinyyli]-N-metyyllibentseenimetaanisulfonamidia.

3-(3-hydroksipropyyli)-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidi

Liukseen, jossa oli 23,6 g (173 mmol, 5,0 ekvivalenttia) sinkkikloridia 1 000 ml:ssa vedetöntä 1,2-dime-toksietaania typpi-atmosfäärissä lisättiin liuos, jossa oli

10,37 g (34,65 mmol, 1,0 ekvivalentti) 4-[2-(5-hydroksi-
 pentylideeni)hydratsinyyli]-N-metyyllibentseenimetaanisul-
 fonamidia 200 ml:ssa vedetöntä 1,2-dimetoksietaania. Liu-
 5 osta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 30 tuntia. Re-
 aktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja tilavuus
 väkevöitiin 500 ml:ksi vakuumissa. Jäännös laimennettiin
 1 000 ml:lla etyyliasetaattia ja pestiin 200 ml:n vesi- ja
 kyllästetyn natriumkloridiliuoksen annoksilla. Orgaaninen
 kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja
 10 väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin öljy. Öljy puhdis-
 tettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen 5 %
 metanolia metyleenikloridissa, jossa oli 0,5 % väkevää
 ammoniumhydroksidia, jolloin saatiin 5,16 g (53 %) 3-(3-
 hydroksipropyli)-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonami-
 15 dia.

Esimerkki 5

Vaihtoehtoinen synteesi (kaavion 2 menetelmän #3
 mukaisesti)

4-amino-3-jodi-N-metyyllibentseenimetaanisulfonamidi

20 Suspensioon, jossa oli 1,06 g (5,31 mmol, 1,0 ekvi-
 valentti) 4-amino-N-metyyllibentseenimetaanisulfonamidia
 20 ml:ssa asetonitriiliä lisättiin 0,862 g (5,31 mmol, 1,0
 ekvivalentti) jodimonokloridia. Reaktioseosta sekoitettiin
 15 minuuttia huoneenlämpötilassa. Seos jaettiin etyyliase-
 25 taatin (25 ml) ja natriumtiosulfaatin (15 ml 20-%:ista
 liuosta) välillä. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömäl-
 lä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuu-
 missa, jolloin saatiin öljy. Öljy suodatettiin silikagee-
 likerrokseen läpi käyttäen 40 % etyyliasetaattia heksaanis-
 30 sa, jolloin saatiin 1,13 g (65 %) 4-amino-3-jodi-N-metyy-
 libentseenimetaanisulfonamidia.

1-t-butyyliidimetyyllisilyylioksi-4-pentyyni

35 Suspensioon, jossa oli 18,0 g (749 mmol, 1,05 ekvi-
 valenttia) natriumhydridiä 500 ml:ssa tetrahydrofuraania
 0 °C:ssa lisättiin liuos, jossa oli 60,0 g (713 mmol, 1,00

ekvivalenttia) 4-pentyyini-1-olia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisäyksen jälkeen reaktioseos sai lämmetä huoneenlämpötilaan tunnissa. Tähän seokseen lisättiin 113 g (749 mmol, 1,05 ekvivalenttia) t-butyylidimetyylisilyyli-

5 kloridia 150 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseos sai sekoittua 16 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen se laimennettiin 1 200 ml:lla heksaania. Orgaaninen kerros pestiin 500 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin

10 tiin vakuuimissa. Syntynyt neste tislattiin 39 - 42 °C:ssa paineessa 0,05 mm Hg, jolloin saatiin 135 g (96 %) 1-t-butyylidimetyylisilyylioksi-4-pentyyiniä.

1-t-butyylidimetyylisilyylioksi-5-trimetyylisilyyli-4-pentyyini

15 Liuokseen, jossa oli 135 g (682 mmol, 1,0 ekvivalentti) 1-t-butyylidimetyylisilyylioksi-4-pentyyiniä 700 ml:ssa tetrahydrofuraania -78 °C:ssa lisättiin 311 ml (716 mmol, 1,05 ekvivalenttia) 2,3 M n-butyylililitiumliuosta heksaanissa. Haude, jonka lämpötila oli -78 °C poistettiin ja reaktiolämpötila rekisteröitiin sen noustessa arvoon 0 °C. Reaktioseos jäädytettiin uudelleen lämpötilaan

20 -78 °C ja 90,8 ml (716 mmol, 1,05 ekvivalenttia) trimetyylisilyylikloridia lisättiin tipoittain. Reaktioseos sai sitten lämmetä hitaasti kylmähauteessa 16 tunnin aikana. Reaktioseos laimennettiin 2 000 ml:lla heksaania, pestiin

25 500 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin vakuuimissa. Syntynyt neste tislattiin 71 - 74 °C:ssa paineessa 0,05 mm Hg, jolloin saatiin 168 g (91 %) 1-t-butyylidimetyylisilyylioksi-5-trimetyylisilyyli-4-pentyyiniä.

30

3-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksiipropyli)-2-trimetyylisilyyli-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidi

Liuokseen, jossa oli 0,326 g (1,0 mmol, 1,0 ekvivalentti) 4-amino-3-jodi-N-metyyllibentseenimetaanisulfonamidia 20 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin 0,541 g

35

(2,0 mmol, 2,0 ekvivalenttia) 1-t-butyylidimetyylisilyylioksi-5-trimetyylisilyyli-4-pentyyä, 0,278 g (1,0 mmol, 1,0 ekvivalentti) tetrabutyyliammoniumkloridia, 0,530 g (5,0 mmol, 5,0 ekvivalenttia) natriumkarbonaattia, 5 0,0131 g (0,05 mmol, 0,05 ekvivalenttia) trifenyylifosfiinia, ja 0,0112 g (0,05 g, 0,05 ekvivalenttia) palladium-(II)asetaatia. Seosta lämmitettiin 100 °C:ssa öljyhautteessa 16 tuntia. Seos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja dimetyyliformamidi poistettiin vakuuissa. Jäännös laimennettiin 10 75 ml:lla etyyliasetaatia ja pestiin 25 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin öljy. Öljy suodatettiin silikageelikerroksen läpi 25-%:isella etyyliasetaatilla heksaanissa, jolloin saatiin 0,411 g (88 %) 3- 15 (3-t-butyylidimetyylisilyylioksiopropyyli)-2-trimetyylisilyyli-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidia.

3-(3-hydroksipropyyli)-2-trimetyylisilyyli-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidi

20 Liuokseen, jossa oli 0,0738 g (0,157 mmol, 1,0 ekvivalentti) 3-(3-t-butyylidimetyylisilyylioksiopropyyli)-2-trimetyylisilyyli-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidia 2 ml:ssa pyridiinia 0 °C:ssa lisättiin 1 ml 48-%:ista fluorivetyhappoa. Liuosta sekoitettiin 20 minuuttia 0 °C:ssa. Liuosta laimennettiin 25 ml:lla etyyliasetaatia ja pestiin 10 ml:lla 10-%:ista natriumkarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin 0,0551 g (99 %) 3-(3-hydroksipropyyli)-2- 25 trimetyylisilyyli-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidia, joka oli homogeeninen ¹H NMR:n ja TLC:n perusteella.

3-(3-hydroksipropyyli)-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidi

35 Liuokseen, jossa oli 0,0551 g (0,155 mmol, 1,0 ekvivalentti) 3-(3-hydroksipropyyli)-2-trimetyylisilyyli-N-

metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidia, 2 ml:ssa metylee-
 nikloridia 0 °C:ssa lisättiin 0,01 ml (0,155 mmol, 1,0
 ekvivalentti) trifluorietikkahappoa. 15 minuutin kuluttua
 reaktioseos sai lämmitä huoneenlämpötilaan. Yhteensä kol-
 5 menkymmenen minuutin kuluttua reaktioseos kaadettiin
 15 ml:aan etyyliasetaattia ja pestiin 5 ml:lla kyllästet-
 tyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros kuivat-
 tiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja vä-
 kevoitiin vakuumissa, jolloin saatiin 0,0413 g (95 %) 3-
 10 (3-hydroksipropyyli)-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfon-
 amidia, joka oli homogeeninen ¹H NMR:n ja TLC:n perusteel-
 la.

Esimerkki 6

3-(3-hydroksipropyyli)-N,N-dimetyyli-1H-indoli-5-
 15 metaanisulfonamidi

Natrium-4-nitrobentsyyლისulfonaatti

Suspensio, jossa oli 100 g (463 mmol, 1,0 ekviva-
 lentti) 4-nitrobentsyylibromidia ja 64,2 g (509 mmol, 1,1
 ekvivalenttia) natriumsulfiittia 500 ml:ssa metanolia ja
 20 500 ml:ssa vettä lämmitettiin refluksointilämpötilaan.
 Reaktion kulkua seurattiin TLC:lla. Kun bromidi oli kulu-
 nut, reaktioseos sai jäähtyä huoneenlämpötilaan. Tuote
 saostui ja otettiin talteen suodattamalla. Sitä kuivattiin
 huolellisesti 16 tuntia 65 °C:ssa paineessa 0,05 mm Hg,
 25 jolloin saatiin 100 g (90 %) natrium-4-nitrobentsyyლისul-
 fonaattia.

4-nitrobentsyyლისulfonylikloridi

Suspensioon, jossa oli 28,3 g (118 mmol, 1,0 ekvi-
 valentti) hienoksi jauhettua natrium-4-nitrobentsyyლისul-
 fonaattia 250 ml:ssa tolueenia lisättiin 24,6 g (118 mmol,
 30 1,0 ekvivalentti) hienoksi jauhettua fosforipentakloridia
 kiinteässä muodossa annoksittain. Lisäyksen jälkeen seosta
 lämmitettiin refluksointilämpötilassa tunnin ajan. Seos
 jäähdytettiin, ja haihtuvat aineet poistettiin vakuumissa.
 35 Jäännös liuotettiin 500 ml:aan kloroformia ja 250 ml:aan

vettä. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 27,8 g (100 %) 4-nitrobentsyyli-sulfonyyli-
likloridia, joka ¹H NMR:n perusteella oli puhdasta.

5 **4-nitro-N,N-dimetyyllibentseenimetaanisulfonamidi**

Vedetöntä dimetyyliamiinia johdettiin kloroformin (250 ml) läpi 0 °C:ssa kolmenkymmenen minuutin ajan. Liuos, jossa oli 27,8 g (118 mmol, 1,0 ekvivalenttia) 4-nitrobentsyyli-sulfonyyli-
likloridia lisättiin tipoittain
10 0 °C:ssa. Eksoterminen reaktio tapahtui ja seos sai lämmetä huoneenlämpötilaan. Seos väkevöitiin vakuu-
missa, jolloin saatiin 32,2 g 4-nitro-N,N-dimetyyllibentseenimetaani-
sulfonamidia, jossa oli epäpuhtautena dimetyyliamiinihydro-
kloridia. Seosta käytettiin ilman puhdistusta.

15 **4-amino-N,N-dimetyyllibentseenimetaanisulfonamidi**

Liuokseen, jossa oli 22,3 g raakaa 4-nitro-N,N-dimetyyllibentseenimetaanisulfonamidia (jossa oli epäpuhtautena dimetyyliamiinihydrokloridia kuten yllä on kuvattu) 45 ml:ssa 2 N kloorivetyhappoa, 100 ml:ssa etanolia ja
20 200 ml:ssa vettä, lisättiin 5,0 g 10-%:ista palladiumia hiilellä. Seosta hydrogenoitiin Parr-laiteessa paineessa 60 - 50 psi kolmen tunnin ajan. Seos suodatettiin ja etanoli poistettiin vakuu-
missa. Syntynyt vesiliuos käsiteltiin 15-%:isella kaliumhydroksidiliuoksella. pH-arvossa neljä
25 alkoi muodostua saostumaa. Kaliumhydroksidin lisäystä jatkettiin kunnes pH-arvo oli yhdeksän. Tuote otettiin talteen suodattamalla ja sitä kuivattiin kuusitoista tuntia 65 °C:ssa paineessa 0,05 mm Hg, jolloin saatiin 21,0 g (83 %, kaksi vaihetta) 4-amino-N,N-dimetyyllibentseenimetaanisulfonamidia.
30

4-hydratsinyyli-N,N-dimetyyllibentseenimetaanisulfonamidihydrokloridi

Suspensioon, jossa oli 4,30 g (20,1 mmol, 1,0 ekvivalentti) 4-amino-N,N-dimetyyllibentseenimetaanisulfonamidia 40 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa ja 20 ml:ssä vettä
35

jäähdytettyinä 0 °C:seen, lisättiin tipoitain liuos, jossa oli 1,38 g (20,1 mmol, 1,0 ekvivalentti) natriumnitriittiä 20 ml:ssa vettä. Reaktioseos tuli homogeeniseksi lisäyksen aikana. Reaktioseosta sekoitettiin viisitoista minuuttia 5 0 °C:ssa lisäyksen jälkeen. Sillä välin valmistettiin liuos, jossa oli 22,6 g (100 mmol, 5,0 ekvivalenttia) stannoklorididihydraattia 40 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa ja se jäähdytettiin -40 °C:seen. Diatsoniumsuolaliuos suodatettiin stannokloridiliuokseen. Reaktioseos sai lämmitä 10 huoneenlämpötilaan tunnissa. Reaktioseos jäähdytettiin sitten uudelleen 0 °C:seen ja saostunut tuote otettiin talteen suodattamalla. Kiintoainetta kuivattiin 65 °C:ssa paineessa 0,05 mm Hg 45 minuuttia, jolloin saatiin 5,02 g (94 %) 4-hydratsinyyli-N,N-dimetyylibentseenimetaanisulfonamidihydrokloridia. 15

4-[2-(5-hydroksipentylideeni)hydratsinyyli]-N,N-dimetyylibentseenimetaanisulfonamidi

Liuokseen, jossa oli 5,02 g (18,9 mmol, 1,0 ekvivalentti) 4-hydratsinyyli-N,N-dimetyylibentseenimetaanisulfonamidia 20 ml:ssa vettä ja 20 ml:ssa etanolia lisättiin 20 tarpeeksi natriumasetaattia, jotta pH-arvo nousisi arvoon neljä. Syntyneeseen lietteeseen lisättiin 1,90 ml (20,8 mmol, 1,1 ekvivalenttia) 3,4-dihydro-2H-pyraania. Reaktioseosta sekoitettiin kuusitoista tuntia ja laimennettiin sitten 200 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaninen 25 kerros pestiin 10-%:isella kaliumkarbonaattiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin öljy. Kromatografoimalla sili-kageelillä käyttäen 5 % metanolia metyleenikloridissa, 30 jossa oli 0,5 % väkevää ammoniakkaa saatiin 1,67 g (28 %) puhdasta 4-[2-(5-hydroksipentylideeni)hydratsinyyli]-N,N-dimetyylibentseenimetaanisulfonamidia öljynä.

(146 mmol, 1,1 ekvivalenttia) metaanisulfonyylikloridia tipoittain. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 0 °C:ssa ja laimennettiin 500 ml:lla kloroformia. Orgaaninen kerros pestiin 150 ml:n annoksilla 1 N kloorivetyhappoa ja kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 25,8 g (85 %) N-[(4-nitrofenyyli)metyyli]metaanisulfonamidia.

N-[(4-aminofenyyli)metyyli]metaanisulfonamidi

10 Suspensioon, jossa oli 25,9 g (113 mmol, 1,0 ekvivalentti) N-[(4-nitrofenyyli)metyyli]metaanisulfonamidia 113 ml:ssa 1 N kloorivetyhappoa (113 mmol, 1,0 ekvivalentti), 113 ml:ssa vettä ja 225 ml:ssa etanolia lisättiin 5,18 g 10-%:ista palladiumia hiilellä. Seosta hydrogenoitiin Parr-laitteessa paineessa 60 psi kuusitoista tuntia. Seos suodatettiin celiten läpi. Etanoli poistettiin vakuumissa ja pH säädettiin arvoon 9, jolloin tuote saostui. Saostuma otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin 18,0 g (80 %) N-[(4-aminofenyyli)metyyli]metaanisulfonamidia.

N-[(4-hydratsinyylifenyyli)metyyli]bentseenimetaanisulfonamidihydrokloridi

25 Suspensioon, jossa oli 18,0 g (89,9 mmol, 1,0 ekvivalentti) N-[(4-aminofenyyli)metyyli]metaanisulfonamidia 85 ml:ssa vettä ja 175 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa 0 °C:ssa lisättiin liuos, jossa oli 6,21 g (89,9 mmol, 1,0 ekvivalentti) natriumnitriittiä 85 ml:ssa vettä. Reaktioseosta sekoitettiin viisitoista minuuttia. Sillä välin valmistettiin liuos, jossa oli 101,6 g stannouklorididihydraattia 175 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa ja se jäähdytettiin -55 °C:seen. Diatsoniumsuolaliuos suodatettiin stannokloridiliuokseen. Reaktioseosta pidettiin läpätilä välillä -55 °C - -35 °C tunnin ajan. Kiteinen aine otettiin talteen suodattamalla ja sitä kuivattiin suurvakuumissa 65 °C:ssa 16 tuntia, jolloin saatiin 23,9 g (>

100 %) raakaa N-[(4-hydratsinyylifenyyli)metyyli]bentseenimetaanisulfonamidihydrokloridia.

N-[[4-[2-(5-hydroksipentylideeni)hydratsinyyli]fenyyli]metyyli]metaanisulfonamidi

5 Liuokseen, jossa oli 23,9 g raakaa N-[(4-hydratsinyylifenyyli)metyyli]bentseenimetaanisulfonamidihydrokloridia 175 ml:ssa vettä ja 300 ml:ssa etanolia lisättiin tarpeeksi natriumasetaattia, jotta pH nousisi arvoon 4. Syntyneeseen suspension lisättiin 10,4 ml (114 mmol, 1,3 ekvivalenttia) 3,4-dihydro-2H-pyraania. Seosta sekoitettiin 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Etanoli poistettiin vakuuissa. pH-arvo nostettiin arvoon 10 lisäämällä kiinteätä kaliumkarbonaattia ja seosta uutettiin kolmesti 15 50 ml:lla metyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin 25 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja suodatettiin, jolloin, saatiin öljy. Öljy puhdistettiin kromatografoimalla sili- kageelillä käyttäen 5 % metanolia metyleenikloridissa, jossa oli 0,5 % väkevää ammoniakkia, jolloin saatiin 20 11,1 g (39 %, kaksi vaihetta) puhdasta N-[[4-[2-(5-hydroksipentylideeni)hydratsinyyli]fenyyli]metyyli]metaanisulfonamidia.

N-[[3-(3-hydroksipropyli)-1H-indol-5-yyli]metyyli]metaanisulfonamidi

25 Liuokseen, jossa oli 25,2 g (185 mmol, 5,0 ekvivalenttia) sinkkikloridia 900 ml:ssa vedetöntä 1,2-dimetoksietaani typen alla lisättiin liuos, jossa oli 11,1 g (37,0 mmol, 1,0 mmol) N-[[4-[2-(5-hydroksipentylideeni)hydratsinyyli]fenyyli]metyyli]metaanisulfonamidia. Liuosta refluksoitiin 48 tuntia ja se jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Reaktioseos suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin 500 ml:aan etyyliasetaattia ja pestiin 100 ml:lla vettä ja kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla, 30 suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin 35

N,N,N-trimetyyli-1-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)metanaminiumjodidi

Liukseen, jossa oli 2,7 g (13,6 mmol, 1,0 ekvivalentti) 5-syaani-3-(dimetyyliamino)metyyli-1H-indolia
 5 125 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa lisättiin 1,3 ml
 (20,3 mmol, 1,5 ekvivalenttia) metyylijodidia tipoittain. Viiden minuutin kuluttua liuos sai lämmetä huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitettiin tunnin ajan. Syntynyt saostuma suodatettiin ja kuivattiin vakuudessa, jolloin saatiin
 10 4,4 g (96 %) N,N,N-trimetyyli-1-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)metanaminiumjodidia, joka ¹H NMR-analyysin perusteella oli puhdasta.

Metyyli-2-metoksikarbonyyli-3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)propanoaatti

15 Liukseen, jossa oli 21,5 g (63,0 mmol, 1,0 ekvivalentti) N,N,N-trimetyyli-1-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)metanaminiumjodidia 300 ml:ssa metanolia lisättiin 14,6 g (94,5 mmol, 1,5 ekvivalenttia) natriumdimeetyylimalonaattia. Seosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa kuusi-
 20 toista tuntia. Liuos jäädytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin 1000 ml:lla kloroformia. Orgaaninen kerros pestiin kerran 250 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedet-
 25 tömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Syntynyt jäännös suodatettiin silikageelikerroksen läpi 1:1 etyyliasetaatti:heksaani-seoksella reagoimattoman dimeetyylimalonaatin poistamiseksi. Tällöin saatiin 18,95 g (100 %) metyyli-2-metoksikarbonyyli-3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)propanoaattia.

30 **Metyyli-3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)propanoaatti**

Liukseen, jossa oli 1,14 g (3,98 mmol, 1,0 ekvivalentti) metyyli-2-metoksikarbonyyli-3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)propanoaattia 230 ml:ssa pyridiiniä lisättiin 19 g (7,96 mmol, 2,0 ekvivalenttia) natriumjodidia. Seosta läm-
 35 mitettiin refluksointilämpötilassa kuusitoista tuntia.

Liuos jäädytettiin ja laimennettiin 150 ml:lla kloroformia. Orgaaninen kerros pestiin kerran 25 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Syntynyt jäännös suodatettiin silikageelikerroksen läpi 1:1 etyyliasettaatti:heksaani-seoksella värillisten epäpuhtaksien postamiseksi, jolloin saatiin 0,734 g (81 %) metyyli-3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)-propanoaattia.

10 (5-syaani-1H-indol-3-yyli)propanoli

Suspensioon, jossa oli 0,184 g (4,86 mmol, 2,0 ekvivalenttia) litiumalumiinihydridiä 10 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa lisättiin liuos, jossa oli 0,555 g metyyli-3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)propanoaattia tipoit-
15 tain. Syntynyttä suspensiota sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja siihen kaadettiin 0,18 ml vettä, 0,18 ml 15-%:ista natriumhydroksidiliuosta ja 0,54 ml vettä. Syntynyt suspensio suodatettiin celiten läpi. Liuos väkevöitiin ja jäännös suodatettiin silikageelikerroksen läpi 1:1
20 etyyliasettaatti:heksaani-seoksella, jolloin saatiin 0,470 g (97 %) (5-syaani-1H-indol-3-yyli)propanolia.

Esimerkki 9

5-nitro-3-(3-hydroksipropyli)indoli

25 5-(5-nitroindol-3-yylimetyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksaani-4,6-dioni

Sovellettiin Flaugh'n¹ menetelmää. Siten, liuos, jossa oli 5-nitroindolia (50,0 g, 0,31 mol), Meldrumhappoa (46,0 g, 0,32 mol), 37-%:ista formaldehydin vesiliuosta (26,0 ml, 0,32 mol) ja proliinia (1,8 g, 0,016 mol)
30 200 ml:ssa asetonitriiliä sekoitettiin huoneenlämpötilassa 18 tuntia. Syntynyt paksu keltainen liete suodatettiin ja suodatinkakku pestiin asetonitriilillä, sitten asetonilla ja lopuksi eetterillä. Tämä materiaali kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (80,0 g,
35 81 %) kirkkaankeltaisena kiintoaineena, sp. 182 °C (haj.).

Emäliuos väkevöitiin ja laimennettiin H₂O:lla, ja syntynyt kiintoaine otettiin talteen ja pestiin ja kuivattiin kuten edellä. Tällöin saatiin toinen annos tuotetta (7,0 g) tummankeltaisena kiintoaineena. Kokonaissaanto = 87,0 g (89 %).

Etyyli-5-nitro-3-indolipropionaatti

Liuokseen, jossa oli 5-(5-nitroindol-3-yyylimetyyli)-2,2-dimetyyli-1,3-dioksaani-4,6-dionia (10,0 g, 0,031 mol) seoksessa, jossa oli pyridiiniä (80 ml) ja absoluuttista etanolia (20 ml) lisättiin 0,1 g kuparijauhetta ja seosta refluksoitiin argonin alla kaksi tuntia. Kun liuosta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 66 tuntia seosta refluksoitiin vielä tunnin ajan. Jäähtynyt seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Syntynyt jäännös trituroitiin eetterillä ja pienellä määrällä CH₂Cl₂, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (7,3 g, 89 %) kiintoaineena, sp. 118 - 121 °C.

5-nitro-3-(3-hydroksipropyli)indoli

Suspensioon, jossa oli 95 % LiAlH₄ (2,20 g, 0,058 mol) 60 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisättiin liuos, jossa oli etyyli-5-nitro-3-indolipropionaattia (7,30 g, 0,028 g mol) 100 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, 0 °C:ssa argonin alla. Kun suspensiota oli sekoitettu 20 minuuttia seokseen kaadettiin varovasti 3 ml H₂O. Syntynyttä suspensiota sekoitettiin 10 minuuttia ja suodatettiin ja suodatinkakku pestiin vielä tetrahydrofuraanilla. Suodos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin eetteriin, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, ja syntynyt kiintoaine trituroitiin heksaanilla, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (4,30 g, 70 %) keltaisena kiintoaineena, sp. 107 - 110 °C.

Esimerkki 10**1-[5-asetyyli-1H-indol-3-yyli]-3-propanoli
4-amino-3-jodiasetofenoni**

Liukseen jossa oli 4-aminoasetofenonia (4,05 g,
 5 30 mmol) jääetikassa (60 ml) ja vedessä (10 ml) lisättiin
 tipoittain liuos, jossa oli jodimonokloridia (4,97 g,
 31 mmol) jääetikassa (15 ml). Lisäyksen jälkeen reaktiose-
 osta lämmitettiin 90 °C:ssa viiden minuutin ajan ja jääh-
 dytettiin 23 °C:seen ja sai seistä tunnin ajan. Ylimäärä
 10 jodimonokloridia tuhottiin lisäämällä kyllästettyä natri-
 umbisulfiittiliuosta (15 ml). Liuotin poistettiin vakuu-
 missa ja jäännös liuotettiin CH₂Cl₂:iin, pestiin kylläste-
 tyllä natriumkloridiliuoksella ja lopuksi vedellä. Orgaa-
 ninen faasi kuivattiin Na₂SO₄:lla, suodatettiin, ja väke-
 vöitiin vakuuissa. Silikageelikromatografoimalla (heksaa-
 ni:etyyliasetaatit-gradientti; 10 - 50 % EtOAc) saatiin 4-
 15 amino-3-jodiasetofenonia (6,15 g, 82,3 %).

**5-asetyyli-3-[3-t-butyylidimetyylisilyylioksi)propy-
 20 pyyli]-2-trimetyylisilyyli-1H-indoli**

Liukseen, jossa oli 4-amino-3-jodiasetofenonia
 (6,15 g, 25 mmol) 1,2-dimetoksietaanissa (250 ml) lisät-
 tiin kyllästettyä Na₂CO₃-liuosta (20 ml), 1-trimetyylisil-
 yyli-5-t-butyylidimetyylisilyylioksipent-1-yyiniä (13,36 g,
 49 mmol), ja Pd(PPh₃)₄ (2,85 g, 2 mmol). Kun seosta oli
 25 lämmitetty refluksointilämpötilassa 48 tuntia liuotin poi-
 stettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaatit
 ja pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella ja sit-
 ten vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin MgSO₄:lla, suoda-
 tettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikromatog-
 30 rafoimalla (heksaani:etyyliasetaatit-gradientti; 10 - 50 %
 EtOAc) ja kiteyttämällä CH₂Cl₂:heksaani-seoksesta saatiin
 5-asetyyli-3-[3-(t-butyylidimetyylisilyylioksi)propyyli]-
 2-trimetyylisilyyli-1H-indolia (5,76 g, 58 %).

1-[5-asetyyli-1H-indol-3-yyli]-3-propanoli

Liukseen, jossa oli 5-asetyyli-3-[3-(t-butyylidi-metyylisilyylioksi)propyyli]-2-trimetyylisilyyli-1H-indolia (1,8 g, 5 mmol) asetonitriilissä (100 ml) lisättiin
 5 50-%:ista HF-liuosta (4 ml). Kun liuosta oli sekoitettu 24 tuntia 23 °C:ssa, reaktioseos tehtiin emäksiseksi (pH 10) lisäämällä 50-%:ista NaOH-liuosta ja väkevöitiin vakuumis-
 10 sa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja pestiin kyl- lästetyllä natriumkloridiliuoksella ja sitten vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuumissa. Silikageelikromatografoimalla (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH; 95:5:0,5) konsentraatti saatiin 1-[5-asetyyli-1H-indol-3-yyli]-3-propanolia (0,91 g, 94 %).

Esimerkki 11

15 **5-fluori-3-(3-hydroksipropyyli)indoli**

5-fluori-indoli-3-propionihappo

Käytettiin muunnelmaa menetelmästä, jonka ovat kuvanneet Johnson (H.E. Johnson ja D.G. Crosby, J. Org. Chem., 25, 569 (1969)) valmistettaessa indoli-3-propioni-
 20 happoa.

Siten, liuosta, jossa oli 5-fluori-indolia (1,35 g, 0,010 mol) 10 ml:ssa jääetikkaa, jossa oli akryylihappoa (1,5 ml, 0,022 mol) ja etikkahappoanhydridiä (1,9 ml, 0,02 mol) lämmitettiin (öljyhaude) 90 °C:ssa argonin viisi
 25 vuorokautta. Haihtuvat aineet poistettiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin 3 N natriumhydroksidiin. Liukenematon- ta ainetta poistettiin suodattamalla ja suodos tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin CH₂Cl₂:lla. Orgaaninen uute kuivattiin (Na₂SO₄) ja
 30 haihdutettiin, jolloin saatiin tuote (1,191 g, 57 %) kiin- toaineena, joka käytettiin ilman eri puhdistusta: IR (puh- das) 3420, 1710 cm⁻¹ ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (br s, H), 7,28 - 7,18 (m, 3H), 7,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (dt, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,73
 35 (t, = 7,6 Hz, 2H).

Muuntelemalla yleistä menetelmää voidaan helposti valmistaa muita kaavan II mukaisia yhdisteitä.

5-fluori-3-(3-hydroksipropyli)indoli

Suspensioon, jossa oli LiAlH_4 (433 mg, 11,4 mmol) 5
 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania 5 - 10 °C:ssa argonin
 alla lisättiin liuos, jossa oli 5-fluori-indoli-3-propio-
 nihappoa (1,179 g, 5,7 mmol) 5 ml:ssa tetrahydrofuraania.
 Kymmenen minuutin kuluttua jäädytyschaude poistettiin ja
 seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 30 minuuttia ja
 10 lopuksi sitä lämmitettiin refluksointilämpötilassa 30 min-
 uuttia. Syntynyt kumimainen seos sai jäähtyä huoneenlämpö-
 tilaan ja sitten reaktioseokseen kaadettiin peräkkäin
 0,5 ml H_2O , 0,5 ml 15 %:ista natriumhydroksidia ja lopuksi
 1,5 ml H_2O . Seosta laimennettiin sitten etyyliasetaatilla,
 15 kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin kel-
 taisenvihreä öljy. Flashkromatografoimalla ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:
 etyyliasetaatte = 2:1) saatiin tuote (918 mg, 83 %) öljy-
 nä: IR (puhdas) 3420, 1583 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ
 7,94 (br s, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 2,4$ Hz,
 20 1H), 6,92 (dt, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H), 3,71 (t, $J = 6,4$ Hz,
 2H), 2,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 2H), 1,33
 (br s, 1H).

Esimerkki 12

Etyyli-3-[3-hydroksiprop-1-yyli]-1H-indoli-5-kar-
 25 boksylaatti

Etyyli-3-[3-[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyylisilyy-
 li]oksi]prop-1-yyli]-2-trimetyylisilyyli-1H-indoli-5-kar-
 boksylaatti

Seosta, jossa oli etyyli-4-amino-3-jodibentsoaattia
 30 (Hirschfeld et al. J. Med. Chem. 1992, 35, 2 231 - 2 238.)
 (7,80 g, 26,8 mmol), [5-[(1,1-dimetyylietyyli)dimetyyli-
 silyyli]oksi]-1-pentynyli]trimetyylisilaania (9,41 g,
 34,8 mmol), tetra-n-butyliammoniumkloridia (7,44 g,
 26,8 mmol), natriumkarbonaattia (14,20 g, 0,134 mol), tri-
 35 fenyylifosfiinia (0,35 g, 1,3 mmol), ja palladium(II)ase-

taattia (0,30 g, 1,3 mmol) 200 ml:ssa DMF, lämmitettiin 98 °C:ssa typen alla kaksi tuntia. Liuos jäädytettiin, ja suurin osa DMF:sta poistettiin vakuuissa. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja orgaaninen liuos pestiin NaHCO₃-liuoksella, kuivattiin (suolaliuos, MgSO₄), suodatettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikromatografoimalla (heksaani:EtOAc; 10:1) konsentraatti saatiin otsikon mukainen yhdiste (7,49 g, 65 %) kiteisenä kiintoaineena. Kiteyttämällä uudelleen heksaanista saatiin analyyttinen näyte valkoisena kiteisenä kiintoaineena: sp. 115 - 116 °C.

Analyysi C₂₃H₃₉NO₃Si₂:lle

laskettu: C, 63,69; H, 9,06; N, 3,23

saatu: C, 63,54; H, 9,11; N, 3,17

15 **Etyyli-3-[3-hydroksiprop-1-yyli]-1H-indoli-5-karboksylaatti**

Liuosta, jossa oli etyyli 3-[3-[(1,1-dimetyyli-etyyli)dimetyylisilyylioksi]prop-1-yyli]-2-trimetyylisilyyli-1H-indoli-5-karboksylaattia (5,0 g, 11,5 mmol), ja 48-%:ista HF-liuosta (1,9 g, 46,0 mmol) 140 ml:ssa asetonitriiliä sekoitettiin 23 °C:ssa 3,5 tuntia. Liuokseen kaadettiin 10-%:ista Na₂CO₃-liuosta, ja orgaaninen aine uutettiin etyyliasetaattiin. Orgaaninen liuos kuivattiin (suolaliuos, MgSO₄), suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikromatografoimalla (50 - 100 % EtOAc:heksaani-gradientti) konsentraatti saatiin otsikon mukainen yhdiste (2,79 g, 98 %) valkoisena kiteisenä kiintoaineena: sp. 111 - 112 °C.

Analyysi C₁₄H₁₇NO₃:lle

30 laskettu: C, 68,00; H, 6,93; N, 5,66

saatu: C, 67,94; H, 6,78; N, 5,65

Esimerkki 13

3-[3-hydroksipropyli]-1H-indoli-5-karboksylihappo

Liuokseen, jossa oli metyyli-3-(3-hydroksipropyli)-1H-indoli-5-karboksylaattia (5,0 g, 21,46 mmol)

50 ml:ssa etanolia lisättiin 30 ml 15-%:ista kaliumhydroksidin etanoliliuosta. Seosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa tunnin ajan. Seos jäädytettiin 0 °C:seen ja tehtiin happamaksi väkevällä kloorivetyhapolla pH-arvoon 6. Etanoli poistettiin vakuumissa. Jäännös laimennettiin 250 ml:lla etyyliasetaattia ja pestiin 50 ml:lla vettä. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin 3-(3-hydroksipropyyli)-1H-indoli-5-karboksyylihappoa (4,30 g, 92 %).

Esimerkki 14

3-[3-hydroksipropyyli]-N-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-5-karboksamidi

Seokseen, jossa oli 3-(3-hydroksipropyyli)-1H-indoli-5-karboksyylihappoa (4,30 g, 19,63 mmol), trietyyliamiinia (3,97 g, 39,26 mmol) ja bentsyyliamiinia (2,10 g, 19,63 mmol) 150 ml:ssa asetonitriiliä lisättiin 2-kloori-1-metyylipyridiniumjodidia (6,04 g, 23,68 mmol). Seosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 16 tuntia. Liuos jäädytettiin huoneenlämpötilaan, 70 ml 0,5 N kloorivetyhappoa lisättiin, ja asetonitriili poistettiin vakuumissa. Jäännös uutettiin 250 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin uudelleen kolmella 50 ml:n etyyliasetattiannoksella. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa. Silikageelikromatografoimalla (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH; 95:5:0,5) konsentraatti saatiin 3-(3-hydroksipropyyli)-N-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-5-karboksamidia (2,26 g, 37 %).

Kaavan V mukaiset yhdisteet

Kaavan VI mukaiset yhdisteet muutetaan kaavan V mukaisiksi yhdisteiksi tavanomaisin synteettisin menetelmin, jolloin alkanoliryhmä muutetaan alkyylilähteväksi ryhmäk-

si]. Seuraavat esimerkit ovat kuvaavia mutteivät rajaavia.

Esimerkki 15

**3-(5-etaanisulfonyyliamino-1H-indol-3-yyli)propyyli-
limetaanisulfonaatti**

5 Liuokseen, jossa oli 3-(5-etaanisulfonyyliamino-1H-
indol-3-yyli)propanolia (0,59 g, 2,1 mmol) 20 ml:ssa tetrahydrofuraania 0 °C:ssa lisättiin trietyyliamiinia (0,58 ml, 4,2 mmol) sekä tipoittain metaanisulfonyylikloridia (0,24 ml, 3,1 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 30
10 minuuttia 0 °C:ssa. Reaktioseos kaadettiin seokseen, jossa oli kyllästettyä NaHCO₃-liuosta ja etyyliasetaattia. Orgaaninen faasi erotettiin ja vesifaasi uutettiin uudelleen kolmella annoksella etyyliasetaattia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella,
15 kuivattiin vedettömällä K₂CO₃:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin 3-(5-etaanisulfonyyliamino-1H-indol-3-yyli)propyyli-
limetaanisulfonaattia (0,75 g, > 99 %), joka käytettiin ilman eri puhdistusta.

Esimerkki 16

20 **3-[5-[fenyylimetoksykarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]propyyli-4-metyyli-
libentseenisulfonaatti**

 Liuokseen, jossa oli alkoholia (0,31 g, 0,96 mmol), trietyyliamiinia (0,15 g, 1,4 mmol), ja 4-dimetyyliamino-
pyridiiniä (DMAP) (0,01 g) CH₂Cl₂:ssa (10 ml) 0 °C:ssa lisättiin TsCl (0,27 g, 0,96 mmol). Reaktioseos sai lämmitä
25 23 °C:seen ja seistä 16 tuntia. Tämän jälkeen lisättiin lisää TsCl (0,068 g) ja trietyyliamiinia (0,038 g) ja annettiin reagoida kolme tuntia. Reaktioseos käsiteltiin jää/vesi-seoksella ja orgaaninen faasi erotettiin, uutettiin
30 kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin K₂CO₃:lla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa. Silika-
geelikromatografoimalla (heksaani:etyyliasetaatti; 70:30) konsentraatti saatiin 3-[5-[(fenyylimetoksykarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]propyyli-4-metyyli-
libentseenisulfon-

aattia (0,39 g, 85 %), jonka rakenne varmistettiin NMR- ja MS-analyysillä.

Esimerkki 17

5 **3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]metaanisulfonaatti**

Liuokseen, jossa oli 5,16 g (18,3 mmol, 1,0 ekvivalentti) 3-(3-hydroksipropyyli)-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidia ja 3,84 ml (27,4 mmol, 1,5 ekvivalenttia) trietyyliamiinia 100 ml:ssa vedetöntä asetonitriiliä ja 100 ml:ssa metyleenikloridia 0 °C:ssa lisättiin 1,77 ml (22,8 mmol, 1,25 ekvivalenttia) metaanisulfonyylikloridia 10 tipoitain. Reaktioseosta sekoitettiin 30 minuuttia 0 °C:ssa ja laimennettiin 250 ml:lla etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros pestiin 50 ml:n annoksilla kyllästettyä 15 natriumbikarbonaattiliuosta ja kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin öljy, joka käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

20 **Esimerkki 18**

5-nitro-3-(3-bromopropyyli)indoli

Liuokseen, jossa oli trifenyylifosfiinia (6,70 g, 0,025 mol) 80 ml:ssa asetonitriiliä lisättiin liuos, jossa oli 5-nitro-3-(3-hydroksipropyyli)indolia (4,30 g, 0,020 mol) 75 ml:ssa asetonitriiliä, sekä liuos, jossa oli 25 CBr₄ (9,00 g, 0,027 mol) 25 ml:ssa asetonitriiliä, 0 °C:ssa argonin alla. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolme tuntia ja haihdutettiin ja jäännös kromatografoitiin 30 SiO₂/EtOAc:heksaani, 1:9 sitten 1:4), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (4,60 g, 84 %) kiintoaineena, sp. 92 - 95 °C.

Esimerkki 19

5-fluori-3-(p-tolueenisulfonyylioksi)propyyli)indoli

35 Liuokseen, jossa oli 5-fluori-3-(3-hydroksipropyyli)indolia (917 mg, 4,75 mmol) 20 ml:ssa CH₂Cl₂ 0 °C:ssa

argonin alla lisättiin trietyyliamiinia (728 µL, 5,23 mmol), sekä liuos, jossa oli p-tolueenisulfonyylikloridia (994 mg, 5,23 mmol) 5 ml:ssa CH₂Cl₂ ja sitten katalyyttinen määrä 4-dimetyyliaminopyridiiniä (59 mg, 0,48 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten huoneenlämpötilassa 1 1/2 tuntia. Haihduttamalla seosta ja kromatografoimalla (SiO₂/CH₂Cl₂) jäännös saatiin kumi. Kumi liuotettiin eetteriin ja sitten liuos laimennettiin heksaanilla kunnes öljy erottui. Lisäämällä pieni määrä CH₂Cl₂ öljy liukeni ja tuote kitetyi. Säilyttämällä tämä -20 °C:ssa ja suodattamalla ja kuivaamalla jäännös vakuuissa saatiin tuote (1,378 g, 84 %) kevyinä valkoisina neuloina: sp. 99 °C; IR (CH₂Cl₂) 3470, 1360, 1178 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (br s, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,99 (dq, J = 7,2, 6,2 Hz, 2H).

20 **Esimerkki 20**

**Etyyli-3-[3-jodiprop-1-yyli]-1H-indoli-5-karboksy-
laatti**

Seosta, jossa oli etyyli 3-[3-hydroksiprop-1-yyli]-1H-indoli-5-karboksylaattia (2,64 g, 10,7 mmol), trietyyliamiinia (1,52 g, 15 mmol), ja metaanisulfonyylikloridia (1,83 g, 16 mmol) 50 ml:ssa asetonitriiliä sekoitettiin 0 °C:ssa tunnin ajan. Asetonitriili poistettiin vakuuissa ja orgaaninen aine laimennettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen liuos pestiin Na₂CO₃-liuoksella, kuivattiin, (suolaliuos, MgSO₄), suodatettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Konsentraatti liuotettiin 100 ml:aan asetonitriiliä ja jauhettua KI (3,55 g, 21,4 mmol) lisättiin. Liuosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 1,5 tuntia, jäädytettiin, kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset uutteen kuivattiin (suolaliuos, MgSO₄),

suodatettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikroma-
tografoimalla (heksaani:EtOAc; 5:1) konsentraatti saatiin
otsikon mukainen yhdiste (3,50 g, 92 %) valkoisena kitei-
senä kiintoaineena: sp. 81 °C.

5 Analyysi $C_{14}H_{16}INO_2$:lle

laskettu: C, 47,08; H, 4,51; N, 3,92

saatu: C, 47,12; H, 4,44; N, 3,89

Kaavan III mukaiset yhdisteet

Esimerkki 21

10 **1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini** Menetelmä
1

Liuokseen, jossa oli piperatsiinia (38,40 g,
0,45 mol) CH_3CN :ssa (225 ml) lisättiin tipoittain CH_3CN -
liuos (100 ml), jossa oli 4-kloori-5-metoksipyrimidiiniä
15 (6,45 g, 0,04 mol) typpi-atmosfäärissä. Lisäyksen jälkeen
reaktioseosta lämmitettiin 60 °C:ssa 0,75 tuntia. Reak-
tioseos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös liuo-
tettiin CH_2Cl_2 :iin ja uutettiin 5-%:isella $NaHCO_3$ -liuoksella
ja H_2O :lla. Orgaaninen faasi kuivattiin K_2CO_3 :lla, suodatet-
20 tiin, ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Silikageeli-
kromatografoimalla (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH ; 92:8:0,8) konsentraa-
tti saatiin II (7,63 g, 88,1 %). Käsittelemällä emästä
(1,0 g) kloorivedyn etanoliliuoksella ja kiteyttämällä
EtOH/i-PrOH-seoksesta saatiin II:n hydrokloridisuola
25 (0,50 g, 39,1 %, sp. 207 - 211 °C).

1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini Menetelmä

2

4,6-dihydroksi-5-metoksipyrimidiini

Käytettiin muunnelmaa menetelmästä, jonka ovat ku-
vanneet Bretschneider, Richter ja Klötzer, Monatsh. Chem.
30 96 (6), 1 661 - 76 (1965). Absoluuttista metanolia (1,0 L)
lisättiin jäädyttäen samalla jäähauteella natriummetoksi-
diin (175 g, 3,24 mol) 3 L:n pyörökolvissa. Kun seosta oli
jäädytetty lämpötilaan alle 20 °C, lisättiin dimetyylime-
35 toksimalonaattia (162,14 g, 1,00 mol), ja sitten kiinteätä

formamidiiniasetaattia (104,11 g, 1,00 mol) lisättiin. Seosta sekoitettiin jäähauteessa 30 minuuttia, ja refluksoitettiin tunnin ajan. Seosta jäähdytettiin kylmävesihauteessa ja sitten väkevää kloorivetyhappoa (noin 350 ml) lisättiin kunnes seos oli voimakkaasti hapan pH-paperilla testattaessa. Saostuma suodatettiin, suspendoitiin kylmään veteen (noin 400 ml), ja suodatettiin taas. Valkoinen jauhe kuivattiin vakuuissa (125,84 g, 88,7 %), ja käytettiin ilman eri puhdistusta.

10 4,6-dikloori-5-metoksi-pyrimidiini

Käytettiin muunnelmaa menetelmästä, jonka ovat kuvanneet Bretschneider, Richter, ja Klötze, Monatsh. Chem. 96 (6), 1 661 - 76 (1965). Seosta, jossa oli 4,6-dihydroksi-5-metoksi-pyrimidiiniä (125,84 g, 0,887 mol), POCl₃ (700 ml), ja N,N-dietyyli-aniliinia (50 ml) refluksoitettiin kolme tuntia, jolloin saatiin ruskea liuos. Liuos jäähdytettiin ja sitten ylimäärä POCl₃ poistettiin vakuuissa. Heksaania (noin 300 ml) lisättiin jäännökseen ja seosta refluksoitettiin sekoittamalla. Lämmin heksaanikerros dekantoiitiin astiaan, ja jäännös käsiteltiin vielä kahdesti lämpimällä heksaanilla. Heksaaniuutteet (yhteensä noin 1 L) väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin raakatuote valkoisena kiintoaineena (116,5 g, 73,3 %). Tämä aine kiteytettiin uudelleen petrolieetteristä, jolloin saatiin värittömiä neuloja (92,0 g + 16,51 g toinen annos, 93,1 % kokonaissaanto).

6-kloori-5-metoksi-4-(1-piperatsinyyli)pyrimidiini

Piperatsiinia (30 g) liuotettiin veteen (150 ml) ja sitten kiinteätä 4,6-dikloori-5-metoksi-pyrimidiiniä (10,00 g, 55,8 mmole) lisättiin. Seosta sekoitettiin voimakkaasti kaksi tuntia huoneenlämpötilassa, jolloin 4,6-dikloori-5-metoksi-pyrimidiini liukeni. Tuote uutettiin vesiliuoksesta metyleenikloridilla (saanto 12,67 g, 99,2 %). Raakatuotteen näyte (5 g) kromatografoitiin sili-kageelillä käyttäen 20 - 40-%:ista metanoli:etyyliasetaat-

ti-gradienttiä eluenttina. Tuote liuotettiin sitten asetonitriiliin ja väkevää kloorivetyhappoa lisättiin, jolloin saatiin suola valkoisena jauheena, mikä kuivattiin vakuu-
 5 missa, jolloin saatiin analyttinen näyte (4,0 g, sp. 169 - 173 °C kuplii).

Analyysi $C_9H_{13}N_4OCl \cdot 1,5 HCl \cdot 0,2 H_2O$:lle

laskettu: C, 37,67; H, 5,24; N, 19,53; H₂O; 1,26

saatu: C, 37,63; H, 4,99; N, 19,46; H₂O; 1,47

1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

10 Piperatsiinia (20 g) liuotettiin veteen (100 ml) Parr-pullossa ja sitten kiinteätä 4,6-dikloori-5-metoksi-
 pyrimidiini (5,00 g, 27,9 mmol) lisättiin. Seosta sekoitettiin voimakkaasti kaksi tuntia huoneenlämpötilassa, jolloin 4,6-dikloori-5-metoksipyrimidiini liukeni. Sekoit-
 15 taja poistettiin, katalyyttiä (10 % Pd/C, 1,0 g) lisättiin to sameaan liuokseen, ja seosta hydrogenoitiin (60 psi, kolme tuntia) huoneenlämpötilassa. Katalyytti suodatettiin pois ja suodos uutettiin kolme kertaa CH₂Cl₂:lla. CH₂Cl₂-
 20 uutteen kuivattiin Na₂SO₄:lla ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin kirkas öljy, joka kiteytyi seistessään (3,34 g, 61,7 %). Tämä raakatuote Kugelrohr-tislattiin (saanto 3,24 g), liuotettiin asetonitriiliin, ja väkevää kloorivetyhappoa lisättiin tuotteen saostamiseksi valkoisena jauheena, joka kuivattiin vakuuissa (4,32 g, 94,0 %
 25 raakatuotteesta, sp. 219 - 221,5 °C).

Esimerkki 22

1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

Menetelmä 2

1-(t-butoksikarboxyyli)-3-metyylipiperatsiini

30 Kylmään (-5 °C) liuokseen, jossa oli 2-metyylipiperatsiiniä (5,00 g, 0,05 mol) 200 ml:ssa CH₂Cl₂ argonin alla lisättiin tunnissa liuos, jossa oli di-t-butyylidikarbo-
 naattia (10,9 g, 0,05 mol) 100 ml:ssa CH₂Cl₂. Syntynyttä seosta sekoitettiin -5 °C:ssa tunnin ajan ja sitten huoneenlämpötilassa kahden tunnin ajan. Liuos pestiin sitten
 35

(H₂O), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy, joka kromatografoitiin (SiO₂/etyyliasetatti sitten etyyliasetatti:MeOH:NH₄OH; 10:1:0,1), jolloin saatiin tuote (4,30 g, 43 %) öljynä. Tätä ainetta käytettiin ilman eri puhdistusta: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 4,15 - 3,75 (br s, 2H), 3,0 - 2,6 (m, 4H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

1-(t-butoksykarbonyyli)-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-3-metyylipiperatsiini

Seosta, jossa oli 1-(t-butoksykarbonyyli)-3-metyylipiperatsiinia (2,0 g, 0,01 mol), 4-kloori-5-metoksy-pyrimidiiniä (1,5 g, 0,01 mol) ja di-isopropylietyyliamiinia (2,6 ml, 0,015 mol) 25 ml:ssa kuivaa asetonitriiliä lämmitettiin refluksointilämpötilaan argonin alla 60 tuntia. Syntynyt liuos laimennettiin eetterillä ja pestiin sitten (H₂O, suolaliuos), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin kumi. Tätä kumia trituroitiin heksaanilla (kolme kertaa) ja supernatantti haihdutettiin, jolloin saatiin kumi. Flashkromatografoimalla (SiO₂/etyyliasetatti:heksaani; 1:1, sitten etyyliasetatti) tämä aine saatiin ensin 4-kloori-5-metoksy-pyrimidiiniä (0,4 g, 27 %) ja sitten haluttu tuote (1,2 g, 30 %) vaaleanpunaisena kiintoaineena: sp. 70 - 72 °C; IR (KBr) 1690, 1575 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,4 - 3,8 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,35 - 2,90 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-2-metyylipiperatsiini

Liuosta, jossa oli 1-(t-butoksykarbonyyli)-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-3-metyylipiperatsiiniä (1,70 g, 4,2 mmol) ja trifluorietikkahappoa (5 ml) 50 ml:ssa CH₂Cl₂ sekoitettiin huoneenlämpötilassa argonin alla 18 tuntia. Liuos haihdutettiin, jäännös liuotettiin veteen ja seos tehtiin emäksiseksi (pH 8) 15-%:isella natriumhydroksidiliuoksella. Syntynyt (pH 8) seos uutettiin etyyliasetatilla ja orgaaninen faasi pestiin (H₂O, suolaliuos), kuivat-

tiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin puolikiinteä aine. Tämä aine liuotettiin eetteriin, suodatettiin liukenemattoman aineen poistamiseksi ja liuos haihdutettiin, jolloin saatiin tuote (0,80 g, 92 %) öljynä. Sitä
 5 käytettiin ilman eri puhdistusta: IR (puhdas) 3300, 1580, 1540 cm^{-1} ; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,83 - 4,68 (m, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

10 **4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-2-metyylipiperatsiini**
Menetelmä 2

Liuos, jossa oli 2-metyylipiperatsiiniä (20 g) vedessä (100 ml) saatettiin reagoimaan kiinteän 4,6-dikloori-5-metoksi-4-pyrimidiinin (5,00 g, 27,9 mmole) kanssa samalla tavalla kuin on kuvattu menetelmässä 2 esimerkissä
 15 14. Hydrogenoinnin ja katalyytin suodatuksen jälkeen, tuote uutettiin suodoksesta CH_2Cl_2 :lla. Uuteet väkevöitiin vakuuissa ja jäännös Kügelrohr-tislattiin, jolloin saatiin kirkas öljy (5,46 g, 99,8 %). Öljy liuotettiin asetonitriiliin ja väkevää kloorivetyhappoa lisättiin, jolloin
 20 suola muodostui, joka kiteytettiin uudelleen i-PrOH:sta ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin tuote valkoisena jauheena (4,02 g, sp. 185 - 188 °C).

Esimerkki 23

25 **5-etoksi-4-pyrimidiini**

Natriumia (2,89 g, 125,8 mmol) liuotettiin etanoliin (110 ml) ja 5-bromipyrimidiiniä (10,0 g, 62,9 mmol) lisättiin. Reaktioseosta lämmitettiin 120 °C:ssa autoklaavissa 17 tuntia ja sai sitten seistä 23 °C:ssa 60 tuntia.
 30 Etanoli poistettiin alennetussa paineessa ja vettä (5 ml) lisättiin konsentraattiin. Vesifaasi uutettiin CH_2Cl_2 :lla (4 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin kylästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä K_2CO_3 :lla, suodatettiin, ja väkevöitiin alennetussa
 35 paineessa. Silikageelikromatografoimalla (heksaani/EtOAc;

70:30) konsentraatti saatiin 5-etoksipyrimidiiniä (2,00 g, 25,6 %).

5-etoksipyrimidiini-N-oksidi

5 Liukseen, jossa oli 5-etoksipyrimidiiniä (2,00 g, 16,1 mmol) CH₂Cl₂:ssa (100 ml) lisättiin 3-klooriperoksi-
bentsoehappoa, 50 - 60-%:ista teknillistä laatua, (6,13 g, 17,7 mol) ja reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa 18 tun-
tia. Reaktioseos uutettiin vedellä (2 ml) jossa oli Na₂CO₃ (1,71 g, 16,1 mmol). Orgaaninen faasi kuivattiin vedettö-
10 mällä K₂CO₃:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin alennetussa
paineessa, jolloin saatiin N-oksidi (1,75 g, 78 %).

4-kloori-5-etoksipyrimidiini

15 Liukseen, jossa oli trietyyliamiinia (1,90 g, 18,6 mmol) ja fosforioksikloridia (2,87 g, 18,6 mmol)
CHCl₃:ssa 60 ml), lisättiin 5-etoksipyrimidiini-N-oksidia (1,75 g, 12,5 mmol) annoksittain. Lisäyksen jälkeen reak-
tioseosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa kolme tun-
tia. Kun seos oli jäähtynyt 0 °C:seen, CHCl₃ (60 ml) ja
vettä (10 ml) lisättiin sekä annoksittain NaHCO₃ (3,15 g,
20 37,5 mmol). Kun kupliminen oli loppunut, orgaaninen faasi
erotettiin, kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin, ja väkevöi-
ttiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin kloorituote
(1,98 g), joka käytettiin ilman eri puhdistusta.

25 4-(etoksikarbonyyli)-1-(5-etoksi-4-pyrimidinyyli)- piperatsiini

Seosta, jossa oli 4-kloori-5-etoksipyrimidiiniä (1,98 g, 12,5 mmol), etyyli-1-piperatsiinikarboksylaattia (5,93 g, 37,5 mmol) ja mikrojauhettua K₂CO₃ (5,18 g, 37,5 mmol) lämmitettiin refluksoimalla CH₃CN:ssa (75 ml)
30 neljä tuntia. Kun seos oli jäähtynyt lämpötilaan 23 °C,
liuotin poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuo-
tettiin CH₂Cl₂:iin ja pestiin vedellä (5 ml). Orgaaninen
faasi kuivattiin vedettömällä K₂CO₃:lla, suodatettiin, ja
väkevöitiin alennetussa paineessa. Silikageelikromatogra-

foimalla ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$; 98:2) konsentraatti saatiin tuote (2,29 g, 65 %).

1-(5-etoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

Kaliumhydroksidiliuokseen (10 N, 20 ml) lisättiin
 5 4-(etoksikarbonyyli)-1-(5-etoksi-4-pyrimidinyyli)piperat-
 siiniä (2,29 g, 8,18 mmol). Reaktioseosta lämmitettiin
 refluksointilämpötilassa 24 tuntia, minkä jälkeen vesi
 poistettiin alennetussa paineessa. Jäännös liuotettiin
 CH_2Cl_2 :iin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella,
 10 kuivattiin vedettömällä K_2CO_3 :lla, suodatettiin, ja väke-
 vöitiin alennetussa paineessa. Silikageelikromatografoi-
 malla ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$; 95:5:0,5) konsentraatti saatiin
 III (0,71 g, 42 %).

Esimerkki 24

15 **4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-2-metyylipiperatsiini**

Menetelmä 1

Seosta, jossa oli 2-metyylipiperatsiiniä (27,74 g,
 0,28 mol) ja 4-kloori-5-metoksipyrimidiiniä (8,0 g,
 0,06 mole) lämmitettiin Parr-pommissa 100 °C:ssa 1,5 tun-
 20 tia. Reaktioseos liuotettiin CH_2Cl_2 :iin ja uutettiin
 5-%:isella NaHCO_3 -liuoksella ja H_2O :lla. Orgaaninen faasi
 kuivattiin K_3CO_3 :lla, suodatettiin, ja väkevöitiin alenne-
 tussa paineessa. Silikageelikromatografoimalla (CH_2Cl_2 :
 $\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$; 93:7:0,7) konsentraatti saatiin tuote (9,02 g,
 25 78,2 %). Käsittelemällä emästä (1,0 g) kloorivedyn etano-
 liliuoksella ja kiteyttämällä i-PrOH/EtOH-seoksesta saa-
 tiin hydrokloridisuola (0,45 g, 32,1 %, sp. 191 - 193 °C).

4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-2-metyylipiperatsiini

Menetelmä 2

30 Liuos, jossa oli 2-metyylipiperatsiiniä (20 g) ve-
 dessä (100 ml) saatettiin reagoimaan kiinteän 4,6-dikloo-
 ri-5-metoksipyrimidiinin (5,00 g, 27,9 mmol) kanssa sam-
 alla tavalla kuin on kuvattu menetelmässä 2 esimerkissä
 21. Hydrogenoinnin ja katalyytin suodatuksen jälkeen, tuo-
 35 te uutettiin suodoksesta CH_2Cl_2 :lla. Uuteet väkevöitiin

vakuumissa ja jäännös Kügelrohr-tislattiin, jolloin saatiin kirkas öljy (5,46 g, 99,8 %). Öljy liuotettiin asetonitriiliin ja väkevää kloorivetyhappoa lisättiin, jolloin suola muodostui, joka kiteytettiin uudelleen i-PrOH:sta ja
 5 kuivattiin vakuumissa, jolloin saatiin tuote valkoisena jauheena (4,02 g, sp. 185 - 188 °C).

Esimerkki 25

1-(3-metoksi-4-pyridinyyli)piperatsiini

Etyyli-4-(3-nitro-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikar-
 10 **boksyylaatti**

Liuosta, jossa oli teknillistä 3-nitropyridonia (25 g, 177 mmol) (sisältää noin 20 paino-% 3,5-dinitropyridonia) 150 ml:ssa fosforioksidikloridia lämmitettiin 90 °C:ssa kaksi tuntia. Ylimäärä fosforioksidikloridi poistettiin tislamalla ja jäljelle jäänyt öljy kaadettiin jää/vesi-seokseen. Vesiliuos uutettiin viidellä 300 ml:n annoksella CH₂Cl₂. CH₂Cl₂-uutteet kuivattiin (MgSO₄), suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin 26,7 g
 15 raakaa 4-kloori-3-nitropyridiiniä. Liuokseen, jossa oli raakaa 4-kloori-3-nitropyridiiniä (26,7 g) 200 ml:ssa MeCN lisättiin kaliumkarbonaattia (25,7 g, 186 mmol) ja etyyli-1-piperatsiinikarboksyylaattia (27,2 ml, 186 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 23 °C:ssa 16 tuntia ja sitten väkevöitiin vakuumissa. Seos laimennettiin etyyliasetaatilla (1 L), ja orgaaninen liuos pestiin vedellä, kuivattiin (suolaliuos, MgSO₄), suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa kiinteäksi massaksi. Silikageelikromatografoimalla seos saatiin etyyli-4-(3-nitro-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaattia (34,73 g, 73 %): sp. 101 - 103 °C, ja
 25 etyyli-4-(3,5-dinitro-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaattia (7,07 g, 22 %): sp. 165 - 167 °C.

Analyysi C₁₂H₁₆N₄O₄:lle

laskettu: C, 51,42; H, 5,75; N, 19,99

saatu: C, 51,26; H, 5,69; N, 19,91

35 Analyysi C₁₂H₁₅N₅O₆:lle

laskettu C, 44,31; H, 4,65; N, 21,53
 saatu: C, 44,51; H, 4,65; N, 21,36

Etyyli-4-(3-amino-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti

5 Mekaanisesti sekoitettua liuosta, jossa oli etyyli4-(3-nitro-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksy-laattia (10 g, 35,7 mmol) ja rautalastuja [40 mesh] (21,7 g, 389 mmol) 50 ml:ssa etanolia, 7 ml:ssa vettä ja 0,36 ml:ssa väkevää kloorivetyhappoa lämmitettiin refluksointilämpötilassa neljä tuntia. Kuuma liuos suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin etyyli-4-(3-amino-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaattia (8,5 g, 95 %). Analyyttinen näyte saatiin kiteyttämällä uudelleen etyyliasettaatti:heksaani-seoksesta: sp. 141 - 142 °C.

15 Analyysi $C_{12}H_{18}N_4O_2$:lle

laskettu: C, 57,58; H, 7,25; N, 22,38
 saatu: C, 57,43; H, 7,19; N, 22,24

Etyyli-4-(3-jodi-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaatti

20 Liuokseen, jossa oli etyyli-4-(3-amino-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksyylaattia (2,0 g, 8,0 mmol) 4 ml:ssa jäävettä, jossa oli 0,51 ml väkevää H_2SO_4 , lisättiin natriumnitriittiä (0,55 g, 8,0 mmol) 1,2 ml:ssa vettä minuutin aikana. Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia, sitten 0,16 ml väkevää H_2SO_4 lisättiin, ja seos kaadettiin 0 °C:ssa kaliumjodidiliuoksen (1,6 g, 9,6 mmol) 2 ml:ssa vettä. Muutaman minuutin kuluttua, 0,1 g Cu (pronssia) lisättiin ja seos lämmitettiin 23 °C:seen ja sitä sekoitettiin kaksi tuntia. Vesikerros uutettiin 30 $CHCl_3$:lla (3 x 50 ml). Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin (suolaliuos, $MgSO_4$), ja väkevöitiin vakuumissa. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (1:1 EtOAc:heksaani), jolloin saatiin etyylikarboksylaattivälituoteyhdiste (1,35 g, 48 %).

Analyysi $C_{12}H_{16}N_3O_2I$:lle

laskettu: C, 39,91; H, 4,46; N, 11,63

saatu: C, 40,11; H, 4,46; N, 11,77

5 **Metyyli-4-(3-metoksi-4-pyridinyyli)-1-piperatsiini-**
karboksylaatti

Liuokseen, jossa oli etyyli-4-(3-jodi-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksylaattia (3,85 g, 10,7 mmol), natriummetoksidia (6,4 g, 118,7 mmol) ja kupari(II)kloridia (0,071 g, 0,535 mmol) 38 ml:ssa DMF ja 19,3 ml:ssa MeOH lämmitettiin 90 °C:ssa tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin, ja kaadettiin 150 ml:aan vettä. Vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla ja orgaaniset uutteen kuivattiin (suolaliuos, $MgSO_4$), suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa. Syntynyt valkoinen kiintoaine kiteytettiin uudelleen EtOAc:heksaani-seoksesta, jolloin saatiin metyylikarboksylaattivälituoteyhdiste (2,18 g, 80 %): sp. 117 - 118 °C.

Analyysi $C_{12}H_{17}N_3O_3$:lle

laskettu: C, 57,36; H, 6,82; N, 16,72

20 saatu: C, 57,34; H, 6,74; N, 16,69

1-(3-metoksi-4-pyridinyyli)-1-piperatsiini

Liuosta, jossa oli metyyli-4-(3-metoksi-4-pyridinyyli)-1-piperatsiinikarboksylaattia (1,2 g, 4,7 mmol) 50 ml:ssa etanolia, jossa oli 1 ml 85-%:ista hydratsiinihydraattia ja kaliumhydroksidia (12 g, 210 mol) lämmitettiin refluksointilämpötilassa 12 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, väkevöitiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Orgaaniset tuotteet kuivattiin (suolaliuos, $MgSO_4$), suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa. Silikageelikromatografoimalla (CH_2Cl_2 :MeOH:Et₃N; 3:1:0,01) jäännös saatiin haluttu yhdiste (0,42 g, 46 %).

laskettu: C, 45,14; H, 5,00; N, 14,36
 saatu: C, 44,75; H, 4,90; N, 14,42

Esimerkki 28

5 1-[3-[5-[[fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

10 Liuosta, jossa oli 3-[5-[(fenyylimetoksikarbonyyli)amiini]-1H-indol-3-yyli]propyyli-4-metyylibentseenisulfonaattia (0,54 g, 1,13 mmol), 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (0,44 g, 2,26 mmol), di-isopropyylietyyliamiinia (0,29 g, 2,26 mmol), kaliumjodidia (0,19 g, 1,13 mmol), ja t-butyylimmoniumvetysulfaattia (0,02 g, 1,13 mmol) CH₃CN:ssa (10 ml) lämmitettiin refluksointilämpötilassa 20 tuntia. Konsentroidin jälkeen vakuuissa
 15 jäännös käsiteltiin 5-%:isella NaHCO₃-liuoksella ja uutettiin neljällä annoksella CH₂Cl₂. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin K₂CO₃:lla, suodatettiin, ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikromatografoimalla (CH₂Cl₂:MeOH 96:4) konsentraatti saatiin 1-[3-[5-[[fenyylimetoksi)karbonyyli]amino]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (0,44 g, 77 %), sp. 174 - 175 °C.

Analyyysi C₂₈H₃₂N₆O:lle

25 laskettu: C, 67,19; H, 6,45; N, 16,79
 saatu: C, 67,05; H, 6,47; N, 16,88

Esimerkki 29

30 4-(5-[metoksi-4-pyrimidinyyli]-1-[3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-piperatsiini

35 Liuokseen, jossa oli raakaa 3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli-metaanisulfo-naattia (18,3 mmol, 1,0 ekvivalentti) 225 ml:ssa vedetöntä asetonitriilia lisättiin 3,03 g (18,3 mmol, 1,0 ekvivalenttia) kaliumjodidia, 3,81 ml (21,9 mmol, 1,2 ekvivalenttia) N,N-di-isopropyylietyyliamiinia ja 3,89 g

(20,1 mmol, 1,1 ekvivalenttia) 1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia. Seosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin vakuumissa ja jäännös liuotettiin 500 ml:aan kloroformia. Orgaaninen kerros pestiin 100 ml:n annoksilla 10-%:ista kaliumkarbonaattia ja kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin öljy. Öljy puhdistettiin kromatografoimalla silikageelillä käyttäen 5 % metanolia metyleenikloridissa, jossa oli 0,5 % väkevää ammoniakkaa sekä kromatografoimalla silikageelillä käyttäen 20 % metanolia etyyliasetaatissa, jolloin saatiin 4,83 g (58 %) 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiinia. Hydrokloridisuola valmistettiin lisäämällä 3 N kloorivedyn etanoliliuosta. Kiteyttämällä kaksi kertaa uudelleen lämpimästä metanolista saatiin 4,05 g (68 %) 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiinihydrokloridia, sp. 170 °C (d).

Analyysi $C_{22}H_{30}N_6O_3S \cdot 3 HCl$:lle

laskettu: C, 46,52; H, 5,86; N, 14,80

saatu: C, 46,14; H, 6,22; N, 14,51

Esimerkki 30

4-(5-[metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-3-metyylipiperatsiinihydrokloridihydraatti

Samalla tavalla syntetoitiin 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-3-metyylipiperatsiininidohdannainen käyttämällä 1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-2-metyylipiperatsiinia 1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinin tilalla alkylointivaiheessa, sp. 148 °C (haj).

Analyysi $C_{23}H_{32}N_6O_3S \cdot 2,8 HCl \cdot 0,8 C_3H_8O$:lle

laskettu: C, 48,99; H, 6,67; N, 13,49

saatu: C, 48,98; H, 6,77; N, 13,27

Esimerkki 31

1-[3-[5-[[dimetyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

5 Liuokseen, jossa oli raakaa 3-[5-[[dimetyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]metaanisulfonaattia (1,4 mmol, 1,0 ekvivalentti) 10 ml:ssa vedetöntä asetonitriiliä lisättiin 0,225 g (1,50 mmol, 1,1 ekvivalenttia) natriumjodidia, 0,26 ml (1,50 mmol, 1,1 ekvivalenttia) N,N-di-isopropyylietyyliamiinia ja 0,291 g (1,50 mmol, 1,1 ekvivalenttia) 1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia. Seosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin vakuuissa ja jäännös liuotettiin 50 ml:aan etyyliasettaattia. Orgaaninen kerros pestiin 10 ml:lla 10 %:ista kaliumkarbonaattia. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin öljy. Öljy puhdistettiin kromatografoimalla silikaageelillä käyttäen 5 % metanolia metyleenikloridissa, jossa oli 0,5 % väkevää ammoniakkaa, jolloin saatiin 0,403 g (62 %) of 1-[3-[5-[[dimetyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia. Hydrokloridisuola valmistettiin lisäämällä 3 N kloorivedyn etanoliliuosta. Kiteyttämällä uudelleen kaksi kertaa metanolista saatiin 0,323 g (64 %) 1-[3-[5-[[dimetyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinihydrokloridihydraattia, sp. 210 °C (haj).

25 Analyysi $C_{23}H_{32}N_6O_3S \cdot 3 HCl \cdot 0,5 H_2O$:lle
 30 laskettu: C, 46,74; H, 6,14; N, 14,22
 saatu: C, 46,82; H, 6,42; N, 14,09

Esimerkki 32

4-(5-[metoksi-4-pyrimidinyyli]-1-[[5-[[[(metyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini

5 Liuokseen, jossa oli raakaa 3-[5-[[[(metyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]metaanisulfo-
naattia (15,1 mmol, 1,0 ekvivalentti) 200 ml:ssa vedetöntä
asetonitriiliä lisättiin 2,51 g (15,1 mmol, 1,0 ekviva-
10 lentti) kaliumjodidia, 3,15 ml:ssa N,N-di-isopropyylietyy-
liamiinia ja 3,23 g 1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperat-
siinia. Seosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 48
tuntia. Reaktioseos jäädytettiin huoneenlämpötilaan, suo-
datettiin ja väkevöitiin. Jäännös liuotettiin 250 ml:aan
15 kloroformia, pestiin 50 ml:n annoksilla 10-%:ista kalium-
karbonaattiliuosta ja kyllästettyä natriumkloridiliuosta.
Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaa-
tilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin
saatiin öljy. Kromatografoimalla silikageelillä käyttäen
20 7,5 % metanolia metyleenikloridissa, jossa oli 0,75 % vä-
kevää ammoniakkaa saatiin 3,93 g (57 %) 4-(5-metoksi-4-
pyrimidinyyli)-1-[[5-[[[(metyylisulfonyyli)amino]metyyli]-
1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiinia. Hydrokloridi val-
mistettiin lisäämällä 3 N kloorivedyn etanoliliuosta emäk-
sen etanoliliuokseen. Kiteyttämällä uudelleen etanolista
25 ja kuivaamalla vakuuissa 65 °C:ssa saatiin 0,268 g (53 %) hydrokloridietanolaattia, sp. 204 - 206 °C.

Analyysi $C_{22}H_{30}N_6O_3S \cdot 2,4 HCl$ 0,4 C_2H_6O :lle

laskettu:	C, 48,51; H, 6,21; N, 14,89
saatu:	C, 48,59; H, 6,21; N, 14,95

Esimerkki 33

4-(5-[metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[[5-[[metyyli(metyyllisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini

5 Liuokseen, jossa oli 1,93 g (4,21 mmol, 1,0 ekvivalentti) 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[[5-[[metyyllisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiinia 84 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania -78 °C:ssa lisättiin tipoittain 1,9 ml (4,41 mmol, 1,05 ekvivalenttia) 2,32 M n-BuLi-liuosta heksaanissa. Lisäyksen aikana muodostui saostuma. Lisäyksen jälkeen reaktioseos sai sekoitettua 40 minuuttia -78 °C:ssa. Reaktioseos laitettiin sitten jäähauteeseen ja 0,275 ml (4,41 mmol, 1,05 ekvivalenttia) metyylijodidia lisättiin tipoittain laimentamattomana. Reaktioseos sai lämmitä hitaasti jäähauteella huoneenlämpötilaan 16 tunnissa. Reaktioseos laimennettiin 250 ml:lla etyyliasetaattia ja pestiin 50 ml:n annoksilla 10-%:ista kaliumkarbonaattia ja kyllästettyä natriumkloridiliuosta. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa, jolloin saatiin öljy. Kromatografoitiin öljy käyttäen 5 % metanolia metyleenikloridissa, jossa oli 0,5 % väkevää ammoniakkaa saatiin 1,1 g kiintoainetta. Kiintoaine kiteytettiin uudelleen, jolloin saatiin 0,760 g (38 %) puhdasta 25 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[[5-[[metyyli(metyyllisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiinia, sp. 164 - 165 °C.

Analyysi $C_{22}H_{30}N_6O_3S$:lle

laskettu: C, 58,45; H, 6,82; N, 17,78
30 saatu: C, 58,12; H, 6,75; N, 17,56

Esimerkki 34

1-[[5-[[etyylimetyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

5 Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 1-[[5-[[etyyli(metyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini syntetisoitiin käyttämällä etyylijodidia alkylointivaiheessa, sp. 197 °C (haj).

10 Analyysi $C_{23}H_{32}N_6O_3S/3,7$ HCl:lle

laskettu: C, 45,47; H, 5,92; N, 13,83

saatu: C, 45,32; H, 6,10; N, 13,73

Esimerkki 35

15 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[[5-[[fenyylimetyyli(metyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini

20 Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[[5-[[fenyylimetyyli(metyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini syntetisoitiin käyttämällä bentsyylibromidia alkylointivaiheessa, sp. 203 - 204 °C.

Analyysi $C_{29}H_{36}N_6O_3S/1,1$ HCl:lle

laskettu: C, 59,16; H, 6,35; N, 14,27

saatu: C, 59,04; H, 6,38; N, 14,11

25 **Esimerkki 36**

1-[[5-[[etyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

30 Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 1-[[5-[[etyyli(etyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini syntetisoitiin käyttämällä etaanisulfonyylikloridia sulfonointivaiheessa, sp. 136 °C (haj).

Analyysi $C_{23}H_{32}N_6O_3S/2,1$ $C_4H_4O_4/0,6$ H_2O :lle

laskettu: C, 51,70; H, 5,73; N, 11,38
 saatu: C, 51,32; H, 5,70; N, 11,54

Esimerkki 37

5 1-[[5-[[metyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-3-metyylipiperatsiini

10 Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 1-[[5-[[metyyli-sulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-3-metyylipiperatsiinisyntetisoitiin käyttämällä 1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-2-metyylipiperatsiiniä kytkentävaiheessa, sp. 210 - 214 °C.

Analyysi $C_{23}H_{32}N_6O_3S/2,1$ HCl/0,4 $C_2H_6O_4$:lle

laskettu: C, 50,36; H, 6,48; N, 14,81
 saatu: C, 50,34; H, 6,47; N, 14,74

15 **Esimerkki 38**

1-[[5-[[etyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-3-metyylipiperatsiini

20 Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 1-[[5-[[etyyli-sulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-3-metyylipiperatsiinisyntetisoitiin käyttämällä 1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-2-metyylipiperatsiiniä kytkentävaiheessa ja etaanisulfonyylikloridia sulfonointivaiheessa, sp. 202 - 210 °C.

25 Analyysi $C_{24}H_{34}N_6O_3S/2,9$ HCl:lle

laskettu: C, 48,66; H, 6,28; N, 14,19
 saatu: C, 48,41; H, 6,35; N, 13,93

Esimerkki 39

30 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[[5-[[metyyli(etyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini

35 Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[[5-[[metyyli(etyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini syntetisoitiin käyttämällä metyylijodidia alkylointivaiheessa ja

etaanisulfonyylikloridia sulfonointivaiheessa, sp. 113 - 115 °C.

Analyysi $C_{24}H_{34}N_6O_3S/C_2H_6O_4$:lle

laskettu: C, 55,61; H, 6,67; N, 13,90

5 saatu: C, 55,43; H, 6,67; N, 13,74

Esimerkki 40

4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[[5-[[fenyylimetyyli(etyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini

10 Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[[5-[[fenyylimetyyli(etyylisulfonyyli)amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiinisyntetisoitiin käyttämällä bentsyylibromidia alkylointivaiheessa ja etaanisulfonyylikloridia sulfonointivaiheessa, sp. 73 - 75 °C.

15

Analyysi $C_{30}H_{38}N_6O_3S/1,2 C_4H_6O_4$:lle

laskettu: C, 59,34; H, 6,47; N, 11,93

saatu: C, 59,02; H, 6,17; N, 11,89

Esimerkki 41

20 1-[[5-[[asetyyli]amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

Samalla tavalla kuin esimerkissä 32 1-[[5-[[asetyyli]amino]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini syntetisoitiin käyttämällä etikkahappoanhydridiä eikä sulfonyylikloridia sulfonointiin, sp. 169 - 174 °C.

25

Analyysi $C_{23}H_{30}N_6O_3S/2,8 HCl/1,2 H_2O$:lle

laskettu: C, 50,57; H, 6,50; N, 15,39

saatu: C, 50,22; H, 6,87; N, 15,25

30

Esimerkki 42

1-[3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

35 Liuokseen, jossa oli 3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)-propyylimetaanisulfonaattia (2,35 mmol, 1,0 ekvivalentti) 25 ml:ssa vedetöntä asetonitriiliä lisättiin 0,874 g

(4,5 mmol, 1,5 ekvivalenttia) (5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-piperatsiinia ja 1,0 ml N,N-di-isopropyylietyyliamiinia. Seosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 13 tuntia. Liuos jäädytettiin, laimennettiin 100 ml:lla kloroformia ja pestiin kerran 20 ml:lla 10-%:ista natriumkarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 5 % metanolia metyleenikloridissa, jossa oli 0,5 % väkevää ammoniakkia, jolloin saatiin 0,375 g 42 %, kaksi vaihetta) 1-[3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia, joka ¹H NMR-analyysin perusteella oli puhdasta.

Esimerkki 43

15 1-[3-(5-aminokarbonyyli-1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

Liuokseen, jossa oli 1,19 g (3,17 mmol, 1,0 ekvivalentti) 1-[3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia 16 ml:ssa etanolia lisättiin liuos, jossa oli 1,85 g (33,0 mmol, 10,4 ekvivalenttia) kaliumhydroksidia 16 ml:ssa etanolia. Liuosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 16 tuntia. TLC:n perusteella reaktio oli edennyt vähemmän kuin 50 %. Reaktioseos laimennettiin 150 ml:lla etyyliasetaattia ja pestiin kerran 25 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin 1,22 g öljyä. Öljy kromatografoitiin silikageelillä käyttäen 10 % metanolia metyleenikloridissa, jossa oli 1 % väkevää ammoniakkia, jolloin saatiin 0,293 g (23 %) 1-[3-(5-aminokarbonyyli-1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia. Muuttamalla tämä hydrokloridiksi saatiin C₂₁H₂₄N₆O/2,8 HCl/0,7 H₂O, sp.. 220 - 225 °C (haj).

35 Analyysi C₂₁H₂₄N₆O/2,8 HCl/0,7 H₂O:lle

laskettu C, 51,35; H, 5,79; N, 17,11
 saatu: C, 51,61; H, 6,08; N, 16,82

Esimerkki 44

5 **3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-aminoindoli**

5-nitro-3-(bromipropyyli)indoli

10 Liuokseen, jossa oli trifenyylifosfiinia (6,70 g, 0,025 mol) 80 ml:ssa asetonitriiliä lisättiin liuos, jossa oli 5-nitro-3-(3-hydroksipropyyli)indolia (4,30 g, 0,020 mol) 75 ml:ssa asetonitriiliä, sekä liuos, jossa oli CBr₄ (9,00 g, 0,027 mol) 25 ml:ssa asetonitriiliä, 0 °C:ssa argonin alla. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kolme tuntia ja haihdutettiin sitten ja jäännös kromatografoitiin (SiO₂/EtOAc:heksaani, 1:9 sitten 1:4), jolloin saatiin 15 otsikon mukainen yhdiste (4,60 g, 84 %) kiintoaineena, sp. 92 - 95 °C.

3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-nitroindoli

20 Seosta, jossa oli 5-nitro-3-(3-bromipropyyli)indolia (0,57 g, 2,0 mmol), 1-(5-metoksi-4-pyrimidyl)piperatsiinia (0,47 g, 2,4 mmol), kaliumjodidia (0,40 g, 2,4-mmol) ja di-isopropyylietyyliamiinia (1,75 ml, 10,0 mmol) 20 ml:ssa asetonitriiliä refluksoitettiin argonin alla kuusi tuntia. Jäähdytynyt reaktioseos laimennettiin 25 etyyliasetaatilla ja pestiin (H₂O, suolaliuos). Pesuvesi uutettiin takaisin CH₂Cl₂:lla ja orgaaninen faasi pestiin (H₂O, suolaliuos). Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivatettiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, ja jäännös kromatografoitiin (SiO₂/CH₂Cl₂:MeOH, 95:5), jolloin saatiin 30 aine trituroitiin CH₂Cl₂:heksaani-seoksella, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (0,55 g, 70 %) keltaisena kiintoaineena, sp. 163 - 166 °C.

3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-aminoindoli

5 Liuokseen, jossa oli 3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-nitroindolia (0,550 g, 1,39 mmol) seoksessa, jossa oli etanolia (120 ml) ja tetrahydrofuraania (40 ml) lisättiin 10 % palladiumia hiilellä (0,30 g) ja seosta hydrogenoitiin Parr-sekoittajassa paineessa 40 psi 18 tuntia. Seos suodatettiin sitten celi-

10 ten läpi ja kakku pestiin vielä etanoli-tetrahydrofuraani-seoksella. Haihuttamalla suodos saatiin oleellisesti puhtas otsikon mukainen yhdiste (0,557 g, 100 %) ruskeana vaahtona. Näyte käsiteltiin (0,143 g) käsiteltiin ylimäärällä kloorivedyn metanoliliuosta ja syntynyt liuos laimennettiin asetonilla, jolloin saatiin saostuma. Saostuma

15 suodatettiin ja kiteytettiin sitten etanolista, jolloin saatiin 0,100 g purppuranväristä kiintoainetta, sp. 192 °C (haj). IR (KBr) 3410, 3200, 1630, 1540 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 11,22 (br s, 1H), 10,20 (br s, 2H), 8,60 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 4,89 - 4,82 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,8 - 3,0 (br m, 8H), 2,76 (m, 2H), 2,12 (br m, 2H).

20 Analyysi C₂₀H₂₆N₆O · 4 HCl · H₂O:lle

25 laskettu: C, 45,29; H, 6,08; N, 15,85
saatu: C, 45,32; H, 5,97; N, 15,59

Esimerkki 45

3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-(metyylikarbamoyyli)oksi-indoli

30 Liuokseen, jossa oli 3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-hydroksi-indolia (0,170 g, 0,46 mmol) 6 ml:ssa CH₂Cl₂ lisättiin metyyli-isosyanaattia (60 µL, 1,0 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa neljä vuorokautta. Seos haihdutettiin

35 sitten ja syntynyt vaalenpunertavanharmaa vahto trituroi-

tiin isopropanoli-etteri-seoksella, jolloin saatiin vaalenharmaa kiintoaine. Tämä aine kromatografoitiin (SiO₂/EtOAc:MeOH, 95:5; sitten 90:10), jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (0,120 g, 60 %) vaalenharmaana kiintoaineena, sp. 120 - 122 °C. IR (KBr) 3400, 3220, 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 6,99 - 6,91 (m, 2H), 5,00 (br m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,91 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,75 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04 - 1,83 (m, 2H).

Analyysi C₂₂H₂₈N₆O₃ · 0,8H₂O:lle

laskettu: C, 60,20; H, 6,80; N, 19,15

saatu: C, 60,13; H, 6,40; N, 18,75

15 **Esimerkki 46**

3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-(syaanimetyyli)oksi-indoli

Suspensioon, jossa oli NaH (60 % öljyssä, 0,020 g, 0,5 mmol) 10 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisättiin suspension, jossa oli 3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-hydroksi-indolia (0,183 g, 0,5 mmol) 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, huoneenlämpötilassa argonin alla. Kolmenkymmenen minuutin kuluttua kaasun kehitys oli lakannut ja kirkas liuos oli muodostunut. Tähän liuokseen lisättiin liuos, jossa oli klooriasetonitriiliä (35 ml, 0,55 mmol) 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia ja refluksoitiin sitten 1 1/2 tuntia. Jäähdytynyt seos laimennettiin CH₂Cl₂:lla, pestiin (vesi, suolaliuos), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin vaahto. Pylväskromatografiolla (SiO₂/EtOAc:MeOH, 95:5; sitten CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, 95:4,5:0,5) saatiin otsikon mukainen yhdiste (0,150 g, 75 %) vaahtona. Tämä aine käsiteltiin ylimäärällä kloorivedyn metanoliliuosta ja liuos haihdutettiin, jolloin saatiin lasi. Trituroimalla MeOH:EtOH-seok-

sella (1:9) saatiin hydrokloridi (0,110 g) valkeana kiintoaineena, sp. 198 - 200 °C (haj): IR (KBr) 3400, 3220, 1630 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11,39 (br s, 1H), 10,87 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,90 - 4,83 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 - 3,36 (m, 4H), 3,13 (br s, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,12 (m, 2H).

Analyysi $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2,5 \text{HCl} \cdot 0,3 \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$:lle
 10 laskettu: C, 53,07; H, 5,97; N, 16,43
 saatu: C, 53,26; H, 5,70; N, 16,11

Esimerkki 47

3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-(karboksamidometyyli)oksi-indoli

15 Suspensioon, jossa oli NaH (60 % öljyssä, 0,020 g, 0,5 mmol) 5 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisättiin suspensio, jossa oli 3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-hydroksi-indolia (0,184 g, 0,5 mmol) 35 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, ja seosta
 20 sekoitettiin huoneenlämpötilassa argonin alla 30 minuuttia. Syntyneeseen kirkkaaseen liuokseen lisättiin liuos, jossa oli 2-klooriasetamidia (0,047 g, 0,5 mmol) 5 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta pidettiin huoneenlämpötilassa kaksi tuntia ja refluksoitettiin sitten kaksi tuntia. Jäähdytetyt seos laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin sitten
 25 (vesi, suolaliuos), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin. Jäännös kromatografoitiin (SiO_2 /tetrahydrofuraani), jolloin saatiin epäpuhdasta lähtöainetta (0,117 g). Eluoimalla edelleen saatiin otsikon mukainen yhdiste (0,100 g, 47 %) kumina. Tämä aine käsiteltiin ylimäärällä kloorivedyn metanoliliuosta ja liuos haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin metanolia-etteri-seoksesta, jolloin saatiin hydrokloridi (0,095 g) harmahtavana kiintoaineena, sp. 90 °C: IR (KBr) 3400, 3250, 1680, 1630 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz)
 35 δ 11,55 (br s, 1H), 10,76 (br s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,21

(s, 1H), 7,49 - 7,40 (br m, 2H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 4,99 - 4,92 (br m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,3 - 3,5 (m, 4H), 3,11 (br s, 4H),
 5 2,72 (m, 2H), 2,10 (br s, 2H).

Analyysi $C_{22}H_{28}N_6O_3 \cdot 3 HCl \cdot H_2O$:lle

laskettu: C, 47,87; H, 6,03; N, 15,23

saatu: C, 48,24; H, 5,89; N, 14,83

Esimerkki 48

10 1-[3-[5-asetyyli-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-
 metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsiinihydrokloridi

Yhdiste valmistettiin tavalliseen tapaan lähtemällä
 1-[5-asetyyli-1H-indol-3-yyli]-3-propanolista, sp. 215 -
 217 °C (haj).

15 Analyysi $C_{22}H_{27}N_5O_2 \cdot 2,7 HCl$:lle

laskettu: C, 53,72; H, 6,09; N, 14,24

saatu: C, 53,52; H, 6,23; N, 14,28

Esimerkki 49

20 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[2-(metyyli-
 sulfonyyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piper-
 atsiini

sp. 190 - 195 °C.

Analyysi $C_{22}H_{29}N_5O_3S \cdot 3,0 HCl$:lle

laskettu: C, 47,79; H, 5,84; N, 12,67

25 saatu: C, 47,58; H, 5,96; N, 12,32

Esimerkki 50

30 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[2-(metyyli-
 sulfonyyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-3-
 metyylipiperatsiini

sp. 208 - 210 °C.

Analyysi $C_{23}H_{32}N_5O_3S \cdot 2,5 HCl$:lle

laskettu: C, 50,25; H, 6,33; N, 12,47

saatu: C, 50,17; H, 6,04; N, 12,58

Esimerkki 51

4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[2-(metyyli-sulfonyyli)etyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini
sp. 153 - 154 °C.

5 Analyysi $C_{23}H_{31}N_5O_3S$:lle

laskettu: C, 60,37; H, 6,83; N, 15,30

saatu: C, 60,24; H, 6,79; N, 15,42

Esimerkki 52

10 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[2-(metyyli-sulfonyyli)etyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-3-metyylipiperatsiini
sp. 220 - 223 °C.

Analyysi $C_{24}H_{33}N_5O_3S \cdot 2,5 HCl$:lle

laskettu: C, 51,22; H, 6,36; N, 12,44

15 saatu: C, 51,20; H, 6,26; N, 12,36

Esimerkki 53

4-(5-etoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-(1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiinihydrokloridihydraatti

20 Seosta, jossa oli 3-(1H-indoli-3-yyli)propyyli-4-metyylibentseenisulfonaattia (0,87 g, 2,65 mmol), 1-(5-etoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (1,10 g, 5,29 mmol), mikrojauhettua K_2CO_3 (0,73 g, 5,29 mmol), ja tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia (0,04 g, 0,13 mmol) CH_3CN :ssä (15 ml) lämmitettiin refluksointilämpötilassa 2,5 tuntia
25 typpiatmosfäärissä. Reaktioseos sai jäätyä 23 °C:seen ja sai seistä 16 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin alennetussa paineessa ja jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja uutettiin vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömälä K_2CO_3 :lla, suodatettiin, ja väkevöitiin alennetussa paineessa. Silikageelikromatografoimalla (CH_2Cl_2 :MeOH; 98:2)
30 jäännös saatiin vapaa emäs (0,70 g, 72 %), mikä käsiteltiin kloorivedyn etanoliliuoksella, jolloin saatiin tuote (0,85 g, 99 %; sp. > 230 °C), joka kiteytettiin EtOH/MeOH-seoksesta.

35 Analyysi $C_{21}H_{27}N_5O \cdot 2 HCl \cdot 0,7 H_2O$:lle

laskettu C, 55,93; H, 6,80; N, 15,53, H₂O, 2,80
 saatu: C, 55,67; H, 6,66; N, 15,40; H₂O, 2,50

Esimerkki 54

5 **1-[3-(1H-indol-3-yyli)butyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini**

Seokseen, jossa oli 1-(5-metoksi-4-pyrimidyyli)piperatsiinia (1,55 g, 8,0 mmol), trietyyliamiinihydrokloridia (1,10 g, 8,0 mmol) ja NaCNBH₃ (1,76 g, 28 mmol) 20 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania lisättiin liuos, jossa 10 oli 3-(3-oksobutyyli)indolia, J. Szmuskovicz, et al. J. Am. Chem. Soc. 79, 2819 (1957), (0,75 g, 4,0 mmol) 5 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa argonin alla 20 tuntia. Reaktioseos kaadettiin sitten 10 %:iseen kyllästettyyn NaHCO₃-liuokseen ja 15 uutettiin etyyliasetaatilla (kaksi kertaa). Orgaaninen uute pestiin H₂O:llä (kaksi kertaa) ja sitten 25 ml:lla 0,1 N kloorivetyhappoa. Syntynyt orgaaninen liuos uutettiin 1 N kloorivetyhapolla (kaksi kertaa) ja vesifaasi pestiin CH₂Cl₂:lla (kaksi kertaa) ja jäädytettiin sitten 20 0 °C:seen ja tehtiin emäksiseksi 50-%:isellä natriumhydroksidiliuoksella. Tällöin saatiin kumimainen saostuma, joka uutettiin etyyliasetaatilla (neljä kertaa) ja yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin sitten (suolaliuos), kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin, jolloin saatiin kumi. Flashkromatografoimalla (SiO₂/asetonitriili:metanoli; 95:5 sitten 25 80:20) tämä aine saatiin puhdas tuote (968 mg, 66 %) valkoisena vaahtona.

Vahto liuotettiin CH₂Cl₂:iin ja käsiteltiin ylimäärällä kloorivedyn etanoliliuosta. Liuos haihdutettiin ja 30 jäännös liuotettiin taas ylimäärään kloorivedyn etanoliliuosta. Haihduttamalla tämä liuos saatiin vaalenruskea vahto, joka kiteytettiin lämpimästä metanoli-asetoniseksesta, jolloin saatiin hydrokloridi (916 mg) valkoisena jauheena: sp. 169 - 172 °C (haj); IR (KBr) 3400, 1632, 35 1550, 1275 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 11,68 (br s, 1H),

10,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz), 7,10 - 6,93 (m, 2H), 5,03 - 4,96 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,85 - 3,75 (m, 2H), 3,54 - 3,25 (m, 5H), 2,88 - 2,60 (m, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Analyysi $C_{21}H_{27}N_5O \cdot 2 HCl \cdot 1,4 H_2O$:lle

laskettu: C, 54,50; H, 6,91; N, 15,11

saatu: C, 54,39; H, 6,93; N, 15,37

10 **Esimerkki 55**

3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]pentyyli]indoli

Seosta, jossa oli 3-(3-bromipentyyli)indolia (1,33 g, 5,0 mmol), 1-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (2,00 g, 10 mmol) hienoksi jauhettua K_2CO_3 (0,70 g, 5,1 mmol) ja hienoksi jauhettua kaliumjodidia (0,90 g, 5,1 mmol) 20 ml:ssa asetonitriiliä lämmitettiin refluksointilämpötilaan argonin alla viisi tuntia. Jäähdytynyt reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin (H_2O , suolaliuos), kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin, jolloin saatiin kumi. Kromatografoimalla tämä aine ($SiO_2/EtOAc$ siten 10 % MeOH:EtOAc) saatiin tuote (0,65 g, 34 %) kumina. Tämä kumi liuotettiin eetteriin ja sitten kloorivedyn metanoliliuosta lisättiin. Syntynyt kiintoaine suodatettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin valkea kiintoaine (0,50 g), sp. 145 °C (haj); IR (KBr) 3400, 1633, 1550 cm^{-1} ;

Analyysi $C_{22}H_{29}N_5O \cdot 3 HCl \cdot 0,75 H_2O$:lle

laskettu: C, 52,59; H, 6,72; N, 13,94

30 saatu: C, 52,70; H, 6,34; N, 13,91

Esimerkki 56

1-[3-(5-hydroksi-1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini

Seosta, jossa oli 1-[3-(5-bentsyylioksi-1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia

(esim. 71; 1,40 g, 3,06 mmol) ja 10 % Pd(OH)₂/C (0,85 g) 25 ml:ssa etanolia hydrogenoitiin paineessa 30 - 40 psi Parr-sekoittajassa 3,5 tuntia. Seos suodatettiin ja sitten lisättiin suodokseen tuoretta katalyyttiä (0,75 g) ja hydrogointia jatkettiin paineessa noin 45 psi 22 tuntia. Syntynyt seos suodatettiin celiten läpi ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin vaahto (0,995 g, 88 %). Vaahto liuotettiin kloorivedyn metanoliliuokseen, jolloin valkoinen kiintoaine saostui. Kiintoaine suodatettiin, pestiin kylmällä metanolilla ja sitten eetterillä ja kuivattiin vakuuissa, jolloin saatiin hydrokloridi vaalenpunaisena kiintoaineena (0,59 g), sp. 215 °C; IR (KBr) 3320 (Br) 1630, 1550 cm⁻¹; 7,07 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 4,91 - 4,84 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,8-3,4 (m, 7H), 3,2 - 3,0 (m, 4H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,2 - 2,0 (m, 2H).

Analyysi C₂₀H₂₅N₅O₂·2,25 HCl:lle

laskettu: C, 53,44; H, 6,11; N, 15,58

saatu: C, 53,30; H, 5,90; N, 15,40

20 **Esimerkki 57**

N-butylyli-3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]prop-1-yyli]-1H-indoli-5-karboksamidihydrokloridi

Natriummetallia (0,84 g, 36,67 mmol) liuotettiin 15 ml:aan vedetöntä metanolia ja n-butyylimiamiinia (2,68 g, 36,67 mmol) lisättiin 0 °C:ssa. Liuos, jossa oli metyyli-3-[3-[4-[(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]prop-1-yyli]-1H-indoli-5-karboksylaattia (1,5 g, 3,67 mmol) 5 ml:ssa metanolia lisättiin. Reaktioseosta lämmitettiin refluksointilämpötilassa 24 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin ja siihen lisättiin 5 ml vettä. Metanoli poistettiin vakuuissa. Jäännös uutettiin kolmella 30 ml:n annoksella etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelikromato-

grafoimalla ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$; 94:6:0,5) konsentraatti saatiin N-butyyli-3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]prop-1-yyli]-1H-indoli-5-karboksamidia (0,59 g, 36 %). Hydrokloridisuola valmistettiin 0,59 g:sta N-butyyli-3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsin-1-yyli]prop-1-yyli]-1H-indoli-5-karboksamidia, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (0,23 g, 36 %), sp. 180 - 185 °C. Analyysi $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 2,0 \text{ HCl}$:lle

laskettu: C, 57,36; H, 6,93; N, 16,05
 10 saatu: C, 57,01; H, 6,95; N, 15,98

Esimerkki 58

1-[3-[5-[(trifluorimetyyli)karbonyyli]amino-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-piperatsiinihydrokloridi

15 Liuokseen, jossa oli 1-[3-[5-amino-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (0,5 g, 1,36 mmol) metyleenikloridissa (8 ml) 0 °C:ssa lisättiin trifluorietikkahapponanhydridiä (0,34 g, 1,63 mmol). Reaktioseos sai lämmitä huoneenlämpötilaan kahdessa tunnissa. Liuos laimennettiin vedellä, ja orgaaninen kerros kuivattiin (MgSO_4), suodatettiin ja väkevöitiin vakuuissa. Silikageelipylväskromatografiolla (95:5 etyyliasetatti:metanoli) konsentraatti saatiin 1-[3-[5-[(trifluorimetyyli)karbonyyli]amino-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (0,2 g, 32 %). Vapaa emäs (0,2 g, 0,43 mmol) liuotettiin minimimäärään etanolia, ja muutettiin sen hydrokloridisuolaksi 2 ml:lla 3 N kloorivetyä etanolissa. Haihtuvat aineosat poistettiin vakuuissa, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (0,19 g, 0,28 mmol, 67 %), sp. 295 - 300 °C.

30 Analyysi $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 5,5 \text{ HCl}$:lle

laskettu: C, 39,86; H, 4,64; N, 12,68
 saatu: C, 40,05; H, 5,03; N, 12,33

Esimerkki 59

1-[3-[5-[[4-metyylifenyyli)sulfonyyli]amino-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinioksaalaatti

5 p-tolueenisulfonyylikloridia (0,30 g, 1,56 mmol) liuotettiin 2 ml:aan tetrahydrofuraania, ja liuos jäädytettiin 0 °C:seen. Seosta, jossa oli 1-[3-[5-amino-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (0,5 g, 1,42 mmol) ja trietyyliamiinia (0,16 g, 10 1,56) mmol) 3 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin p-tolueenisulfonyylikloridiliuokseen. Liuosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia, lämmitettiin 23 °C:seen (1 tunti), ja väkevoitiin vakuuissa. Silikageelipylväskromatografi-
15 alla (CH₂Cl₂:MeOH:30 % NH₄OH; 95:5:0,5) konsentraatti saatiin 1-[3-[5-[[4-metyylifenyyli)sulfonyyli]amino-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (0,42 g, 0,8 mmol, 57 %). Vapaa emäs (0,42 g, 0,80 mmol) liuotettiin minimimäärään asetonitriiliä. Väkevä oksaalihappoliuos (0,072 g, 0,8 mmol) CH₃CN:ssä lisät-
20 tiin sekoittamalla. Saostuma erotettiin suodattamalla, pestiin varovasti CH₃CN:lla ja kuivatettiin 70 °C:ssa vakuuissa yön yli, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (0,40 g, 0,66 mmol, 82 %), sp. 125 - 127 °C.

Analyysi C₂₇H₃₂N₆O₃S.1,0 C₂H₂O₄:lle

25 laskettu: C, 55,40; H, 5,77; N, 13,36
saatu: C, 55,29; H, 5,41; N, 13,15

Esimerkki 60

1-[3-[5-[2-pyrrolidinon-1-yyli]-1H-indol-3-yyli]-propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinioksaalaatti

30 Seokseen, jossa oli 1-[3-[5-amino-1H-indol-3-yyli]-propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (2,3 g, 6,3 mmol) ja natriumkarbonaattia (0,67 g, 6,3 mmol) 25 ml:ssa asetonia, jäädytettiin 0 °C:seen,
35 lisättiin tipoittain 4-klooributyryylikloridia (0,89 g,

6,3 mmol). Lisää asetonia (10 ml) lisättiin ja suspensiota sekoitettiin 19 tuntia 23 °C:ssa. Liukenematon materiaali erotettiin suodattamalla ja asetoni poistettiin vakuumis-
 5 sa. Raaka materiaali liuotettiin etyyliasetaattiin, ja liuos pestiin vedellä, kuivattiin (suolaliuos, MgSO₄), suodatettiin, ja väkevöitiin vakuumissa, jolloin saatiin raakaa 1-[3-[5-[4-klooributyryyliamino]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (1,98 g, 4,2 mmol, 67 %) kumina. Natriumetoksidia (0,67 ml, 2,1 mmol, 21 % etanolissa) lisättiin tipoittain liuokseen,
 10 jossa oli raakaa 1-[3-[5-[4-klooributyryyliamino]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (1,0 g, 2,1 mmol) etanolissa (5 ml). Lisäyksen jälkeen reaktioseosta lämmitettiin 78 °C:ssa 90 minuuttia ja
 15 jäähdytettiin sitten huoneenlämpötilaan. Liukenematon kiintoaine erotettiin ja suodos väkevöitiin vakuumissa. Silikageelipylväskromatografiolla (CH₂Cl₂:MeOH:30 % NH₄OH; 95:5:0,5) saatiin 1-[3-[5-[2-pyrrolidinon-1-yyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiinia (0,33 g, 0,76 mmol, 36 %). Vapaa emäs (0,25 g, 0,58 mmol) liuotettiin minimimäärään asetonitriilia. Väkevä oksaalihappoliuos (0,052 g, 0,58 mmol) CH₃CN:ssa lisättiin sekoittamalla. Saostuma erotettiin suodattamalla, pestiin varovasti CH₃CN:lla, ja kuivattiin 70 °C:ssa vakuu-
 20 missa yön yli, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (0,17 g, 56 %), sp. 100 - 101 °C.

Analyysi C₂₄H₃₀N₆O₂.1,0 C₂H₂O₄.1,15 H₂O:lle

laskettu: C, 57,26; H, 6,34; N, 15,41

saatu: C, 56,90; H, 5,96; N, 15,51

30 **Esimerkki 61**

4-(5-metoksi-4-pyridinyyli)-1-[3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiinihydrokloridi

35 Liuosta, jossa oli 3-(3-jodipropyyli)-N-metyyli-1H-indoli-5-metaanisulfonamidia (0,556 g, 1,26 mmol), 1-(3-

metoksi-4-pyridinyyli)piperatsiinia (0,4 g, 2,02 mmol) ja K_2CO_3 (0,5 g, 3,6 mmol) 30 ml:ssa CH_3CN lämmitettiin refluksointilämpötilassa kaksitoista tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, väkevöitiin vakuumissa, ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin. Etyyliasetaattiliuos pestiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$), suodatettiin ja väkevöitiin vakuumissa. Silikageelikromatografoimalla ($CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N$; 100:3:1) jäännös saatiin 4-(5-metoksi-4-pyridinyyli)-1-[3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiinia (300 mg, 52 %). Hydrokloridisuola valmistettiin liuottamalla vapaa emäs kolmeen ekvivalenttiin 1,5 M kloorivetyhappoa etanolissa. Liuos väkevöitiin vakuumissa ja jäännös kiteytettiin uudelleen metanolista, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (380 mg, 50 %): sp. 100 - 103 °C.

Analyysi $C_{23}H_{31}N_5O_3S \cdot 3,8 HCl$:lle

laskettu: C, 46,34; H, 5,88; N, 11,78

saatu: C, 46,32; H, 6,18; N, 11,67

Esimerkki 62

1-[3-(1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(3-metoksi-4-pyridinyyli)piperatsiinidihydrokloridi

Samalla tavalla kuin esimerkissä 61 valmistettiin otsikon mukainen pyridinyylituote I B, sp. 225 °C (haj).

Analyysi $C_{21}H_{26}N_4O \cdot 2,0 HCl \cdot 0,15 H_2O$:lle

laskettu: C, 59,20; H, 6,69; N, 13,15

saatu: C, 58,96; H, 6,91; N, 12,85

Esimerkki 63

1-[3-(1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(3-metoksi-4-pyridinyyli)-2-metyylipiperatsiinidihydrokloridi

Samalla tavalla kuin esimerkissä 61 valmistettiin, otsikon mukainen pyridinyylituote I B, sp. 209 - 211 °C (haj).

Analyysi $C_{22}H_{28}N_4O \cdot 1,85 HCl \cdot 0,13 C_3H_8O$:lle

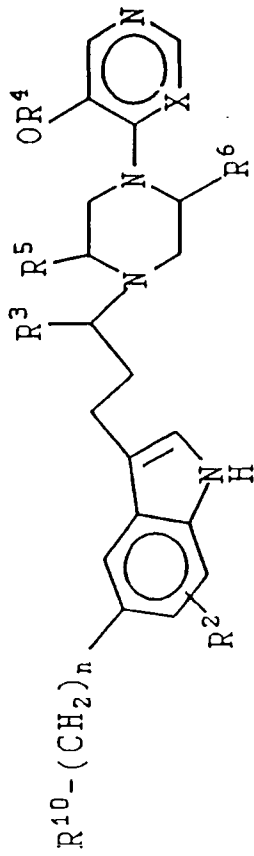
laskettu: C, 60,23; H, 7,12; N, 12,55

saatu: C, 60,57; H, 7,22; N, 12,48

Muuntelemalla vastaavasti edellä olevia synteettisiä simerkkejä voidaan valmistaa lisää kaavan XXI mukaisia yhdisteitä. Lisää valikoituja esimerkkejä on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Lisää kaavan I mukaisia yhdisteitä



I

Esim. nro	R ¹⁰	X	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	HCl-solun sp. (ellei muuta ilmoitettu)
64	5-F	N	0	H	H	Me	H	H	119-122 (emäs)
65	H	N	0	H	H	Me	H	H	221-224
66	H	N	0	H	H	Me	H	Me	185 (haj.)
67	5-MeSO ₂ NH	N	0	H	H	Me	H	H	150-152
68	5-MeSO ₂ NH	N	0	H	H	Me	H	Me	205-206
69	5-MeSO ₂ NMe	N	0	H	H	Me	H	H	227-230
70	5-MeSO ₂ NMe	N	0	H	H	Me	H	Me	215-218
71	5-EtSO ₂ NH	N	0	H	H	Me	H	H	140-145

Taulukko 1 (jatkoa)

Esim. nro	R ¹⁰	X	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	HCl-solun sp. (ellei muuta ilmoitettu)
72	5-EtSO ₂ NMe	N	0	H	H	Me	H	H	223-225
73	5-EtSO ₂ NMe	N	0	H	H	Me	H	Me	205-207
74	5-EtSO ₂ NH	N	0	H	H	Me	H	Me	212-214
75	5-Eto	N	0	H	H	Me	H	H	112-114 (emäs)
76	5-PhCH ₂ O	N	0	H	H	Me	H	H	180 (haj.)
77	5-MeO	N	0	H	H	Me	H	H	130-150 (haj.)
78	5-F	N	0	6-F	H	Me	H	H	102-104 (emäs)
79	4-F	N	0	7-F	H	Me	H	H	160-165 (emäs)
80	5-F	N	0	7-F	H	Me	H	H	>250 (haj.)
81	5-H ₂ NSO ₂	N	1	H	H	Me	H	H	125-127 (sukkinaatti)
82	5-H ₂ NCO	N	1	H	H	Me	H	H	170 (haj.)
83	5-CN	N	1	H	H	Me	H	H	163-165 (furmanaatti)
84	5-PhCH ₂ NHCO	N	1	H	H	Me	H	H	112-115
85	5-EtO ₂ C	N	0	H	H	Me	H	H	215-216

CT 2148A

Taulukko 1 (jatkoa)

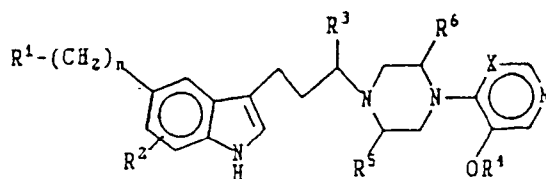
Esim. nro	R ¹⁰	X	n	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	HCl-solun sp. (ellei muuta ilmoitettu)
86	5-MeO ₂ C	N	0	H	H	Me	H	H	--
87	5-MeNHCO	N	0	H	H	Me	H	H	>215
88	5-EtNHCO	N	0	H	H	Me	H	H	>215
89	5-PhCH ₂ CH ₂ NHCO	N	0	H	H	Me	H	H	155-165
90	5-PhCH ₂ NHCO	N	0	H	H	Me	H	H	190-195
91	5-CHONH	N	0	H	H	Me	H	H	118-119 (oksaalaatti)
92	5-CH ₂ CONH	N	0	H	H	Me	H	H	135-137 (oksaalaatti)
93	5-F	N	0	H	H	Me	Me	H	215-218
94	5-F		0	6-CO ₂ Me	H	Me	H	H	225-230 tummuu
95	5-F		0	6-MeO	H	Me	H	H	236-238

Taulukko 2
 5-HT_{1D} sitoutumisaffiniteetti edustaville kaavan 2
 mukaisille yhdisteille

	Esimerkki nro	5-HT _{1D} sitoutuminen IC ₅₀ (nM)
5	53	2,0
	54	5,0
	55	20,5
	56	0,8
10	61	1,0
	62	10,0
	64	1,5
	65	2,9
	66	4,2
15	67	5,2
	68	9,6
	69	4,9
	70	11
20	71	13,7
	72	12,9
	73	19,1
	74	17,1
	75	2,2
	76	14,3
25	77	1,1
	79	5,1
	80	8,1
	81	7,9
	84	4,6

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten
indol-3-yylialkyyli-piperatsiinijohdannaisten valmistami-
5 seksi, joilla on kaava I



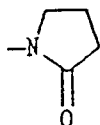
I

10

jossa

X on -N- tai -CH-;
15 R¹ on substituentti, joka on valittu ryhmästä, vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi, R⁷-substituoitu fenyyli-alempi alkoksi, amino, syaani, hydroksi, nitro, -OCH₂CN, -OCH₂CONR⁷R⁸, -SO₂NR⁷R⁸, -O₂CR⁹, -SO₂R⁹, -O₂CNR⁷R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁹, -CONR⁷R⁸, -NR⁷CO₂R⁹, -NR⁷COR⁸, -NR⁷SO₂R⁹ ja

20



sillä edellytyksellä että ryhmä R¹-(CH₂)_n- ei voi olla vety,
25 alempi alkyyli, alempi alkoksi, -CONH₂ tai -NR⁷SO₂R⁹ kun X on -N- ja että n ei voi olla, kun R¹ on halogeeni, hydroksi tai R⁷-substituoitu fenyyli-alempi alkoksi;

R² on valittu ryhmästä vety, alempi alkyyli, alempi alkoksi, -CO₂R⁹ ja halogeeni;

30 R³, R⁵, R⁶ ja R⁷ tarkoittavat itsenäisesti vetyä tai alempaa alkyyliä;

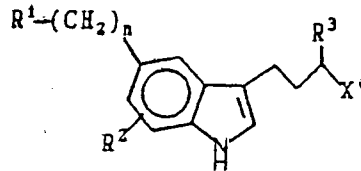
R⁴ on alempi alkyyli;

R⁸ on valittu ryhmästä vety, alempi alkyyli, R⁷-substituoitu fenyyli-alempi alkyyli ja trifluorimetyyli;

35 R⁹ tarkoittaa alempaa alkyyliä tai R⁷-substituoitua fenyyli-alempaa alkyyliä; ja

n on 0 tai kokonaisluku 1 tai 2,
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuo-
lojen ja/tai solvaattien valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että yhdiste, jolla on kaava V

5

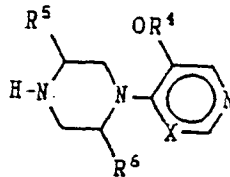


V

10

jossa R¹, R², R³ ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja X' on
poistuva ryhmä, saatetaan reagoimaan piperatsiinijohdan-
naisen kanssa, jolla on kaava III

15



III

20 jossa R⁴, R⁵, R⁶ ja X merkitsevät samaa kuin edellä, ja ha-
luttaessa substituentti R¹ muutetaan toiseksi R¹-substi-
tuentiksi, ja/tai haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste
otetaan talteen farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoaddi-
tiosuolana ja/tai solvaattina.

25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan
I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän
happoadditiosuolan ja/tai solvaatin valmistamiseksi, jossa
R¹ on -SO₂NR⁷R⁸ tai -SO₂R⁹.

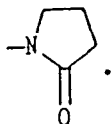
30 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan
I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän
happoadditiosuolan ja/tai solvaatin valmistamiseksi, jossa
R¹ on valittu ryhmästä, vety, halogeeni, alempi alkyyli,
alempi alkoksi, R⁷-fenyyli-alempi alkoksi, amino, syaani,
hydroksi ja nitro.

35 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan
I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän

happoadditiosuolan ja/tai solvaatin valmistamiseksi, jossa R^1 on valittu ryhmästä $-OCH_2CN$, $-OCH_2CONR^7R^8$, $-O_2CR^9$ ja $-O_2CNR^7R^8$.

5 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan ja/tai solvaatin valmistamiseksi, jossa R^1 on valittu ryhmästä $-COR^8$, $-CO_2R^9$ ja $-CONR^7R^8$.

10 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan ja/tai solvaatin valmistamiseksi, jossa R^1 on valittu ryhmästä $-NR^7SO_2R^9$, $-NR^7CO_2R^9$, $-NR^7COR^8$ ja



15

7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan ja/tai solvaatin valmistamiseksi, jossa R^1 on $-SO_2NR^7R^8$, ja joka yhdiste on 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini.

20 8. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan ja/tai solvaatin valmistamiseksi, jossa R^1 on $-SO_2NR^7R^8$, ja joka yhdiste on valittu ryhmästä 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-3-metyyllipiperatsiini; 1-[3-[5-[[dimetyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini; 1-[3-[5-[[aminosulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini; ja 4-(5-metoksi-4-pyridinyyli)-1-[3-[5-[[metyyliamino)sulfonyyli]metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini.

35 9. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän

happoadditiosuolan ja/tai solvaatin valmistamiseksi, joka yhdiste on valittu ryhmästä 1-[3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini; 1-[3-(5-syaani-1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-3-metyylipiperatsiini; 3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-nitroindoli; 3-[3-[4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-piperatsinyyli]propyyli]-5-aminoindoli; 1-[3-(1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(3-metoksi-4-pyridinyyli)piperatsiini; ja 1-[3-(1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(3-metoksi-4-pyridinyyli)-2-metyylipiperatsiini.

10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan ja/tai solvaatin valmistamiseksi, joka yhdiste on valittu ryhmästä 1-[3-(5-aminokarbonyyli-1H-indol-3-yyli)propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-3-metyylipiperatsiini; 1-[3-[5-asetyyli-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini; 1-[3-[5-[(aminokarbonyyli)metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini; 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[(fenyylimetyyliamino)karbonyyli]-metyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini; 1-[3-[5-(etoksikarbonyyli)-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini; 1-[3-[5-(metoksikarbonyyli)-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini; 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[(metyyliamino)karbonyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini; 1-[3-[5-[(ethylamino)karbonyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini; 1-[3-[5-[(n-butyylimino)karbonyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]-4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)piperatsiini; 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[[1-(2-fenyylieetyyli)amino]karbonyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini; ja 4-(5-metoksi-4-pyrimidinyyli)-1-[3-[5-[[fenyylimetyyli]amino]karbonyyli]-1H-indol-3-yyli]propyyli]piperatsiini.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
925737	
	<input type="checkbox"/> jatkuu kääntöpuolella

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
<input type="checkbox"/> jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
<input type="checkbox"/> jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria ^{*)}	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	FI A 913117 (C 07 D 403/12)	
	FI A 913142 “	
	GB A 2162522 (C 07 D 209/14)	
	EP A 345 808 (C 07 D 401/12)	
	EP A 354 094 (C 07 D 209/34)	
	US A 3562278 (C 07 d 51/70)	
	US A 3188313 (260-268)	
		<input type="checkbox"/> jatkuu kääntöpuolella
<p>*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este</p>		
Päiväys	Tutkija	
16.7.1999		