



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 165397

(51) Int. Cl.⁸ C 07 D 417/14

(83)

(21) Patentsøknad nr.	864879	(86) Internasjonal søknad nr.	-
(22) Inngivelsesdag	04.12.86	(86) Internasjonal inngivelsesdag	-
(24) Løpedag	04.12.86	(85) Videreføringsdag	-
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.		(41) Alment tilgjengelig fra	09.06.87
		(44) Utlegningsdag	29.10.90
(71)(73) Søker/Patenthaver	FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD, No. 3,4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka 541, JP.	(72) Oppfinner	IKUO UEDA, Toyonaka-shi, Osaka, MASAAKI MATSUO, Toyonaka-shi, Osaka, TAKASHI MANABE, Toyono- gun, Osaka, HIROSHI MATSUDA, Kyoto-shi, Kyoto, JP.

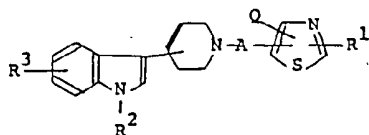
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 05.12.85, JP, nr. 274465/85,
03.10.86, JP, nr. 236879/86.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE TIAZOLFORBINDELSER.

(57) Sammendrag

Hittil ukjente tiazolforbindelser med den generelle formel (I)



[I]

hvor

R¹ er amino, som eventuelt bærer en eller flere substituenten,

R² er hydrogen, lavere alkyl eller aryl,

R³ er hydrogen, nitro, amino, som eventuelt bærer en eller flere egnede substituenten, hydroksy eller lavere alkoksy,

A er lavere alkylen,

Q er hydrogen eller halogen, og

den kraftig optrukne linje er en enkelt- eller dobbeltbinding, eller et salt derav.

Forbindelsene (I) har antiallergisk virkning.

Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstillingen av hittil ukjente tiazolforbindelser og farmasøytisk akseptable salter derav.

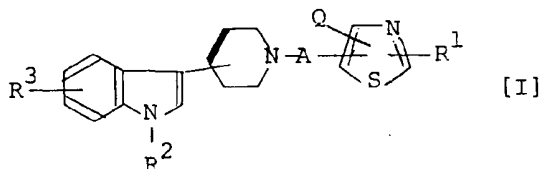
Mer spesielt angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av hittil ukjente tiazolforbindelser og farmasøytisk akseptable salter derav som har antiallergisk virkning, og kan anvendes til behandling av allergiske lidelser hos mennesker og dyr.

Et formål med oppfinnelsen er å tilveiebringe hittil ukjente tiazolforbindelser og farmasøytisk akseptable salter derav som har antiallergisk virkning.

Allergiske lidelser som kan behandles, er for eksempel allergisk astma, allergisk rhinitt, allergisk konjunktivitt, kronisk urticaria eller lignende hos mennesker eller dyr.

I britisk offentliggjorelsesskrift nr. 2093455 er det beskrevet noen indolylpiperidinforbindelser med antiallergisk virkning.

Tiazolforbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er hittil ukjente og har den almene formel [I]



hvor

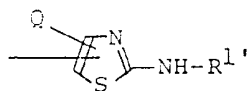
R¹ er amino, lavere alkylamino, lavere alkenylamino, lavere alkynylamino, lavere alkanoylamino, høyere alkanoylamino, lavere alkenoylamino, lavere alkynoylamino, mono- eller di- eller trihalogen(lavere)alkanoylamino, cyklo(lavere)-alkylkarbonylamino, cyklo(lavere)alkenylkarbonylamino, lavere alkoksykarbonylamino, hydroksy(lavere)alkanoylamino, lavere alkoksy(lavere)alkanoylamino, lavere alkanoyloksy(lavere)alkanoylamino, ureido, lavere alkylureido, amino-substituert alkanoylamino, karboksy-substituert lavere alkanoylamino, lavere alkoksykarbonylkarbonylamino, lavere alkoksykarbonyl(lavere)alkanoylamino, lavere alkanoylkarbonylamino, lavere alkanoyl(lavere)alkanoylamino, amino- og karboksy-substituert alkanoylamino, benzoylamino, nikotinoylamino, fenylalkanoylamino, fenylalkenoylamino,

165397

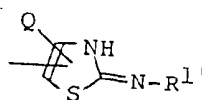
2

- morfolino(lavere)alkanoylamino, lavere alkylsulfonylamino, tosylamino, fenylsulfonylamino, fenylamino, N,N-di(lavere)-alkylsulfonylamino, N-(lavere)alkanoyl-N-(lavere)-alkyl-amino, N-cyklo(lavere)alkylkarbonyl-N-(lavere)alkylamino eller N-(lavere)alkylsulfonyl-N-(lavere)alkylamino,
- R² er hydrogen, lavere alkyl eller fenyl,
- R³ er hydrogen, nitro, amino, lavere alkanoylamino, hydroksy eller lavere alkoksy,
- A er lavere alkylen,
- Q er hydrogen eller halogen, og
- den kraftig optrukne linje betegner en enkelt- eller dobbeltbinding.

Hvis aminotiazoldelen av forbindelsen [I] fremstilt ifølge oppfinnelsen er monosubstituert i 2-stillingen med R¹, kan den også forekomme som 2-iminotiazolin, som er en tautomer av aminotiazol som følger:



[II]



[III]

hvor -NH-R¹, er som R¹ definert ovenfor, og

Q er som definert ovenfor.

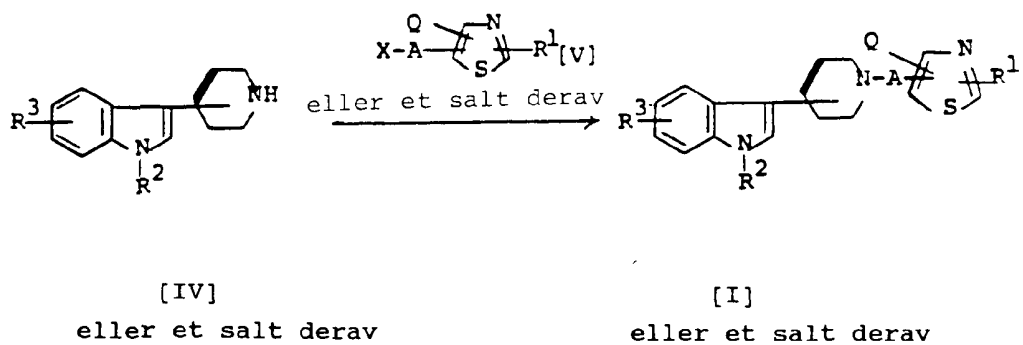
Fremstillingen av begge de ovennevnte tautomere isomerer faller innenfor oppfinnelsens fammer; i nærværende beskrivelse og krav er de imidlertid av hensyn til overskueligheten representert som 2-eventuelt monosubstituert aminotiazol.

Forbindelsen [I] eller dennes salt kan fremstilles ved de fremgangsmåtevarianter som er vist i nedenstående reaksjons-skjemaer:

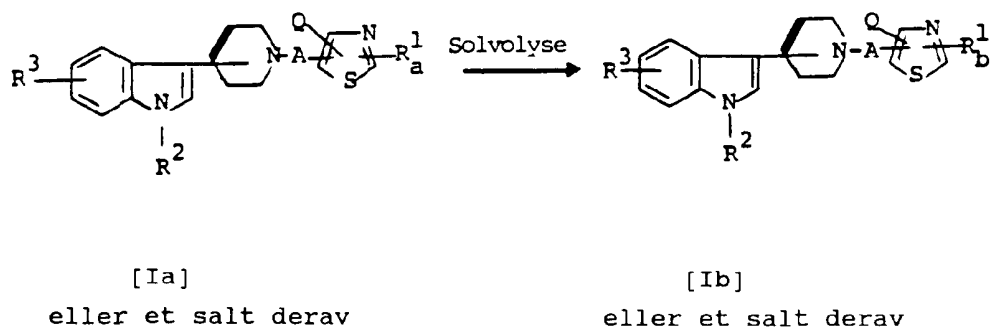
Fremgangsmåtevariant 1

165397

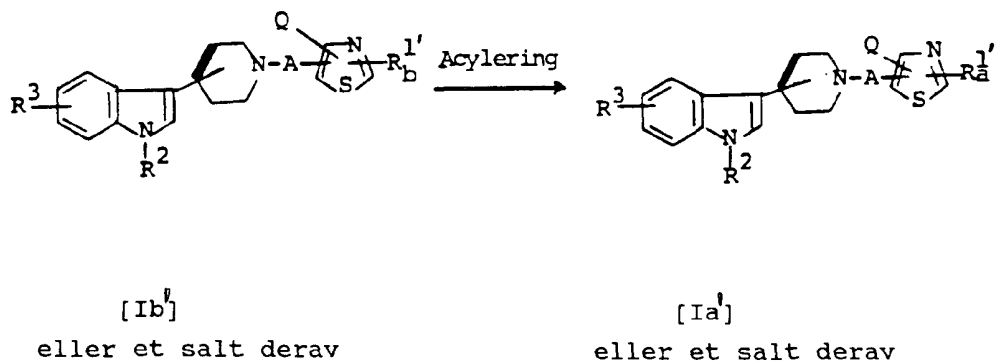
3



Fremgangsmåtevariant 2



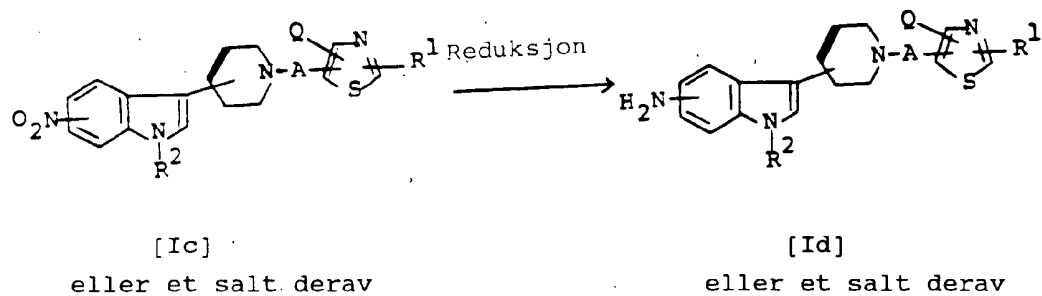
Fremgangsmåtevariant 3



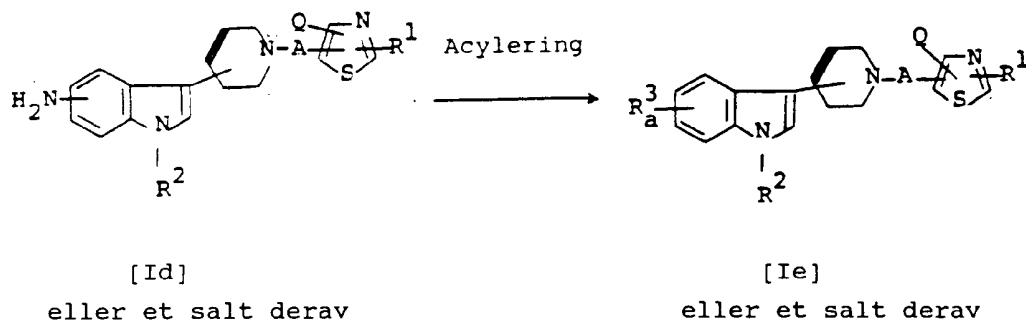
165397

4

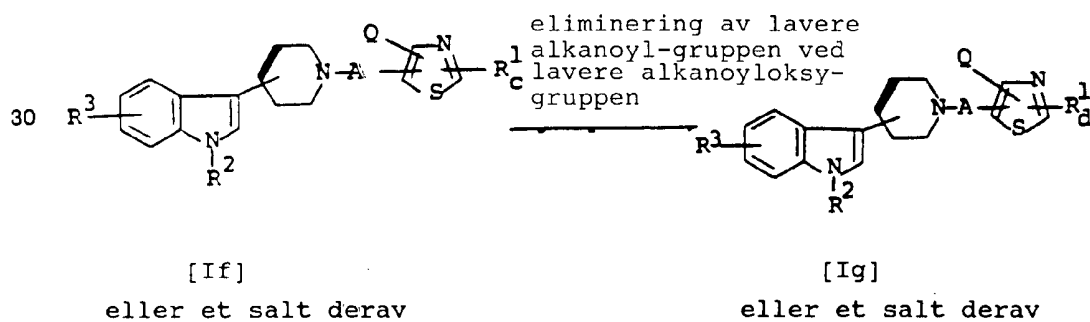
Fremgangsmåtevariant 4



Fremgangsmåtevariant 5



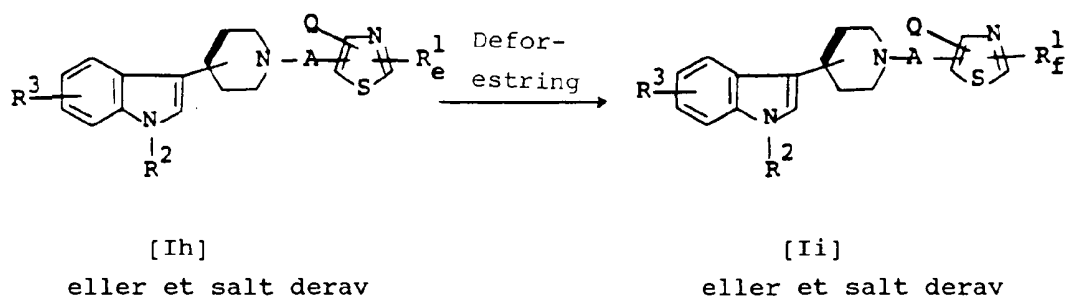
Fremgangsmåtevariant 6



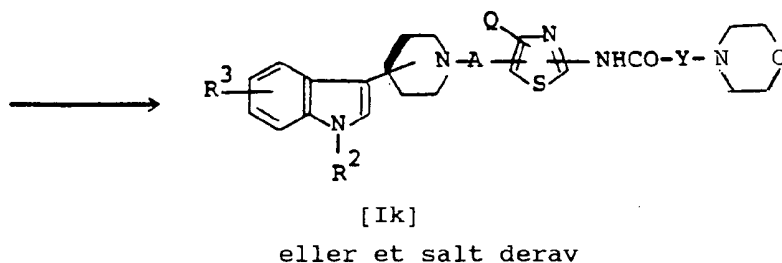
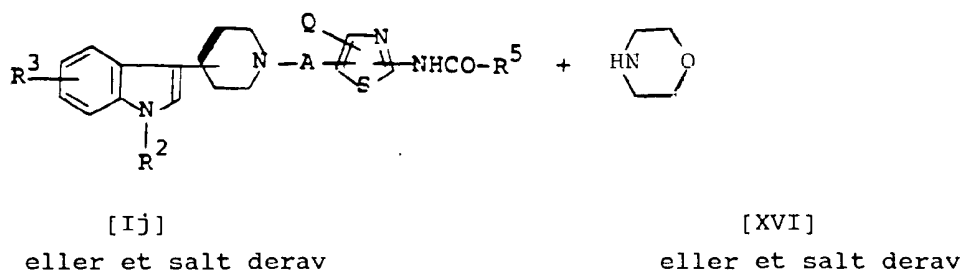
165397

5

Fremgangsmåtevariant 7



Fremgangsmåtevariant 8



hvor R^1_a er lavere alkanoylamino,
 R^1_a er lavere alkanoylamino, høyere alkanoylamino, lavere
 alkenoylamino, lavere alkynoylamino, mono- eller di- eller
 trihalogen(lavere)alkanoylamino, cyklo(lavere)alkylkarbonyl-

amino, cyklo(lavere)alkenylkarbonylamino, lavere alkoksykarbonylamino, hydroksy(lavere)alkanoylamino, lavere alkoksy(lavere)alkanoylamino, lavere alkanoyloksy(lavere)alkanoylamino, ureido, lavere alkylureido, amino-substituert alkanoylamino, karboksy-substituert lavere alkanoylamino, lavere alkoksykarbonylkarbonylamino, lavere alkoksykarbonyl(lavere)alkanoylamino, lavere alkanoylkarbonylamino, lavere alkanoyl(lavere)alkanoylamino, amino- eller karboksy-substituert alkanoylamino, benzoylamino, nikotinoylamino, fenylalkanoylamino, fenylalkenoylamino, morfolino(lavere)alkanoylamino, lavere alkylsulfonylamino, tosylamino, fenylsulfonylamino, N,N-di(lavere)alkylsulfonylamino, N-(lavere)alkanoyl-N-(lavere)alkylamino, N-cyklo(lavere)alkylkarbonyl-N-(lavere)alkylamino eller N-(lavere)alkylsulfonyl-N-(lavere)alkylamino,

R^1_b er amino,

$R^1_{b'}$ er amino eller lavere alkylamino,

R^1_c er lavere alkanoyloksy(lavere)alkanoylamino,

R^1_d er hydroksy(lavere)alkanoylamino,

R^1_e er lavere alkoksykarbonyl(lavere)alkanoylamino,

R^1_f er karboksy-substituert lavere alkanoylamino,

R^3_a er lavere alkanoylamino,

R^5 er lavere alkenyl,

X er en avspaltbar enhet,

Y er lavere alkylen, og

R^1 , R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig optrukne linje er som definert ovenfor.

I den ovenstående og etterfølgende beskrivelse av den foreliggende oppfinnelse er egnede eksempler på de forskjellige definisjoner, som skal anses for å falle innenfor oppfinnelsens rammer, forklart detaljert.

Med uttrykket "lavere" skal forstås den gruppe med 1-6 karbonatomer, med mindre annet er anført.

Med uttrykket "høyere" skal forstås en gruppe med 7-20 karbonatomer, med mindre annet er anført.

Egnet "lavere alkyl" og lavere alkylidel i "lavere alkylamino" kan være lineær eller forgrenet, så som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.butyl, pentyl, heksyl

eller lignende, hvor den foretrukne lavere alkyl er C_{1-4} -alkyl, og den mest foretrukne lavere alkyl er metyl eller etyl.

Egnet "lavere alkenyl" og lavere alkenyldel i "lavere alkenylamino" kan være vinyl, allyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, pentenyl eller lignende, hvor den foretrukne lavere alkenyl er C_{2-4} -alkenyl, og den mest foretrukne lavere alkenyl er vinyl eller allyl.

Egnet "lavere alkoksy" kan være lineær eller forgrenet så som metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy, isobutoksy, tert.butoksy, pentyloksy, heksyloksy eller lignende, hvor den foretrukne lavere alkoksy er C_{1-4} -alkoksy og den mest foretrukne lavere alkoksy er metoksy eller etoksy.

Egnet "lavere alkylen" kan være lineær eller forgrenet så som metylen, etylen, trimetylen, metyletylen, tetrametylen, etyletylen, propylen, pentametylen, heksametylen eller lignende.

Egnet "halogen" er fluor, klor, brom og jod.

Egnet "lavere alkynyl" og lavere alkynyldel i "lavere alkynylamino" kan være etynyl, propynyl, butynyl eller lignende.

Egnet "lavere alkanoyl" og lavere alkanoyldel i "lavere alkanoylamino" kan være formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, heksanoyl, 3,3-dimetylbutyryl eller lignende.

Egnet "høyere alkanoyl" og høyere alkanoyldel i "høyere alkanoylamino" kan være heptanoyl, oktanoyl, myristoyl, palmitoyl, stearoyl eller lignende.

Egnet "lavere alkenoyl" og lavere alkenoyldel i "lavere alkenoylamino" kan være akryloyl, krotanoyl, isokrotanoyl, 3-butenoyl, metakryloyl eller lignende.

Egnet "lavere alkynoyl" og lavere alkynoyldel i "lavere alkynoylamino" kan være propioloyl, 2-butynoyl, 3-butynoyl eller lignende.

Egnet "mono- eller di- eller trihalogen(lavere)alkanoyl" og mono- eller di- eller trihalogen(lavere)alkanoyldel i "mono- eller di- eller trihalogen(lavere)alkanoylamino" kan være kloracetyl, trifluoracetyl eller lignende.

Egnet "cyklo(lavere)alkylkarbonyl" og cyklo(lavere)alkylkarbonyl-del i "cyklo(lavere)alkylkarbonylamino" kan være

165397

8

cyklopropylkarbonyl, cyklobutylkarbonyl, cyklopentylkarbonyl, cykloheksyl-karbonyl eller lignende.

Egnet "cyklo(lavere)alkenylkarbonyl" og cyklo(lavere)-alkenylkarbonyldel i "cyklo(lavere)alkenylkarbonylamino" kan være cyklopentenylkarbonyl, cykloheksenylkarbonyl eller lignende.

Egnet "lavere alkoksykarbonyl" og lavere alkoksykarbonyldel i "lavere alkoksykarbonylamino" kan være metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, propoksykarbonyl, isopropoksykarbonyl, butoksykarbonyl, isobutoksykarbonyl, tert.-butoksykarbonyl, pentyl-oksykarbonyl, heksyloksykarbonyl eller lignende.

Egnet "hydroksy(lavere)alkanoyl" og hydroksy(lavere)-alkanoyldel i "hydroksy(lavere)alkanoylamino" kan være glykoloyle, laktoyle, 3-hydroksypropionyle, glyceryl eller lignende.

Egnet "lavere alkoksy(lavere)alkanoyl" og lavere alkoksy(lavere)alkanoyldel i "lavere alkoksy(lavere)alkanoylamino" kan være metoksyacetyl, etoksyacetyl, metoksypropionyle, etoksypropionyle, propoksypropionyle, metoksybutyryl eller lignende.

Egnet "lavere alkanoyloksy(lavere)alkanoyl" og lavere alkanoyloksy(lavere)alkanoyldel i "lavere alkanoyloksy(lavere)-alkanoylamino" kan være acetyloksyacetyl, acetyloksypropionyle, propionyle, propionyle eller lignende.

Egnet "laver alkylkarbamoyl" kan være metylkarbamoyl, etylkarbamoyl, propylkarbamoyl, isopropylkarbamoyl, butyl-carbamoyl, isobutylkarbamoyl, tert.-butylkarbamoyl eller lignende.

Egnet "lavere alkylureido" kan være metylureido, etylureido, propylureido, isopropylureido, butylureido, isobutylureido, tert.-butylureido eller lignende.

Egnet "amino-substituert alkanoyl" og amino-substituert alkanoyldel i "amino-substituert alkanoylamino" kan være glycyl, alanyl, β -alanyl, 4-aminobutyryl, 4-aminovaleryl, 5-aminovaleryl, leucyl, valyl eller lignende.

Egnet "karboksy-substituert lavere alkanoyl" og karboksy-substituert lavere alkanoyldel i "karboksy-substituert lavere alkanoylamino" kan være oksalo, karboksyacetyl, 3-karboksypropionyle, 3-karboksybutyryl, 4-karboksybutyryl, 4-karboksyvaleryl eller lignende.

Egnet "lavere alkoksykarbonylkarbonyl" og lavere alkoksy-

karbonylkarbonyldel i "lavere alkoksykarbonylkarbonylamino" kan være metoksaly, etoksaly eller lignende.

Egnet "lavere alkoksylarbornyl(lavere)alkanoyl" og lavere alkoksykarbonyl(lavere)alkanoyldel i "lavere alkoksykarbonyl(lavere)alkanoylamino" kan være metoksykarbonylacetyl, etoksykarbonylacetyl, metoksykarbonylpropionyl, etoksykarbonylpropionyl eller lignende.

Egnet "lavere alkanoylkarbonyl" og lavere alkanoylkarbonyldel i "lavere alkanoylkarbonylamino" kan være glyoksylyl, pyruvoyl eller lignende.

Egnet "lavere alkanoyl(lavere)alkanoyl" og lavere alkanoyl(lavere)alkanoyldel i "lavere alkanoyl(lavere)alkanoylamino" kan være acetoacetyl, acetopropionyl eller lignende.

Egnet "amino- og karboksy-substituert alkanoyl" og amino- og karboksy-substituert alkanoyldel i "amino- og karboksy-substituert alkanoylamino" kan være α -aspartyl, β -aspartyl, α -glutamyl, γ -glutamyl eller lignende.

Egnet "fenylalkanoyl" og fenylalkanoyldel i "fenylalkanoylamino" kan være fenylacetyl, 2-fenylpropionyl, 3-fenylpropionyl, 4-fenylbutyryl eller lignende.

Egnet "fenylalkenoyl" og fenylalkenoyldel i "fenylalkenoylamino" kan være cinnamoyl eller lignende.

Egnet "morfolino(lavere)alkanoyl" og morfolino(lavere)alkanoyldel i "morfolino(lavere)alkanoylamino" kan være morfolinacetyl, morfolinpropionyl eller lignende.

Egnet "lavere alkylsulfonyl" og lavere alkylsulfonyldel i "lavere alkylsulfonylamino" kan være mesyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, tert.-butylsulfonyl, pentylsulfonyl eller lignende.

Egnet "N,N-di(lavere)alkylsulfonylamino" kan være N,N-dimesylamino, N,N-di(etyl-sulfonyl)amino eller lignende.

Egnet "N-(lavere)alkanoyl-N-(lavere)alkylamino" kan være N-acetyl-N-metyl-amino, N-propionyl-N-metyl-amino, N-propinoyl-N-etyl-amino eller lignende.

Egnet "N-cyklo(lavere)alkylkarbonyl-N-(lavere)alkylamino" kan være N-cyklopropylkarbonyl-N-metyl-amino, N-cyklopropylkarbonyl-N-etyl-amino, N-cyklobutylkarbonyl-N-metyl-amino eller lignende.

Egnet "N-(lavere)alkylsulfonyl-N-(lavere)alkylamino" kan være N-mesyl-N-metylamino, N-etylsulfonyl-N-metylamino, N-mesyl-N-etylamino eller lignende.

En egnet "avspaltbar enhet" kan være en syrerest så som halogen [f.eks. klor, brom, fluor og jod], sulfonyloksy [f.eks. mesyloksy, tosyloksy, fenylsulfonyloksy, etc.] eller lignende.

Egnede farmasøytisk akseptable salter av forbindelsen [I] fremstilt ifølge oppfinnelsen, er konvensjonelle ikke-toksiske salter og omfatter et metallsalt så som et alkalimetallsalt [f.eks. natriumsalt, kaliumsalt, etc.] og et jordalkalimetallsalt [f.eks. kalsiumsalt, magnesiumsalt, etc.], et ammoniumsalt, et organisk basesalt [f.eks. trimetylaminsalt, trietylaminsalt, pyridinsalt, pikolinsalt, dicykloheksylaminsalt, N,N'-dibenzyletylendiaminsalt, etc.], et organisk syreaddisjonssalt [f.eks. formiat, acetat, trifluoracetat, maleat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, etc.], et uorganisk syreaddisjonssalt [f.eks. hydroklorid, hydrobromid, sulfat, fosfat, etc.], et salt med en aminosyre [f.eks. argininsalt, asparaginsyresalt, glutaminsyresalt, etc.], et intramolekylært salt og lignende.

Hva angår saltene av forbindelsene [Ia]-[Ik] og [Ia'] og [Ib'] i fremgangsmåtevariantene 1-8, skal det bemerkes at disse forbindelser faller innenfor rammene av forbindelsen [I], og de egnede eksempler på salter av disse forbindelser skal følgelig henvises til dem som er eksemplifisert for forbindelsen [I].

Fremgangsmåtene for fremstilling av forbindelser [I] ifølge oppfinnelsen beskrives detaljert i det følgende.

Fremgangsmåtevariant 1

Forbindelsen [I] eller dennes salt kan fremstilles ved å omsette en forbindelse [IV] eller dens salt med en forbindelse [V] eller dens salt.

Som egnede eksempler på salter av forbindelsene [IV] og [V] kan nevnes de samme slags salt som for forbindelsen [I].

Denne omsetning utføres vanligvis i et konvensjonelt oppløsningsmiddel så som vann, en alkohol [f.eks. metanol, etanol, isopropylalkohol, etc.], dioksan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, metylenklorid, kloroform, tetraklormetan eller et hvilket som helst annet konvensjonelt oppløsningsmiddel som

ikke påvirker reaksjonen i ugunstig retning, eller en blanding derav.

Reaksjonen utføres ved omgivelsestemperatur eller mer eller mindre under oppvarming, og reaksjonstemperaturen er ikke kritisk.

Denne reaksjon kan også utføres i nærvær av en uorganisk base, f.eks. et alkalimetallhydroksyd så som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, eller et alkalimetallkarbonat eller hydrogenkarbonat så som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat eller kaliumhydrogenkarbonat, eller i nærvær av en organisk base, f.eks. et tertiært amin så som trietylamin, pyridin eller N,N-dimetylanilin.

Denne omsetning kan også utføres i nærvær av et alkali metallhalogenid så som natriumjodid eller kaliumjodid.

Fremgangsmåtevariant 2

Forbindelsen [Ib] eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste en forbindelse [Ia] eller et salt derav, solvolyse.

Solvolysereaksjonen kan utføres på lignende måte som konvensjonell hydrolyse eller aminolyse.

Aminolysen kan, under anvendelse av f.eks. hydrazin eller ammoniakk, utføres i et konvensjonelt oppløsningsmiddel så som vann, en alkohol [f.eks. metanol, etanol. etc.], kloroform, metylenklorid eller lignende.

Hydrolysen kan utføres i nærvær av en syre så som saltsyre, svovelsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre eller p-toluensulfonsyre eller en base så som natriumhydroksyd eller natriumetoksyd, i en alkohol som nevnt ovenfor, benzen, vann eller et hvilket som helst annet oppløsningsmiddel som ikke påvirker reaksjonen i ugunstig retning.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk og reaksjonen kan utføres under avkjøling, ved omgivelsestemperatur eller under oppvarming.

Fremgangsmåtevariant 3

Forbindelsen [Ia'] eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse [Ib'] eller et salt derav med et acyleringsmiddel.

Egnede acyleringsmidler er de tilsvarende karboksylsyre- eller sulfonsyreforbindelser som er representert ved formelen:

165397

12

R^6 -OH, hvor R^6 betegner lavere alkanoyl, høyere alkanoyl, lavere alkenoyl, lavere alkynoyl, mono- eller di- eller tri-halogen(lavere)alkanoyl, cyklo(lavere)alkylkarbonyl, cyklo(lavere)-alkenylkarbonyl, lavere alkoksykarbonyl, hydroksy(lavere)alkanoyl, lavere alkoksy(lavere)alkanoyl, lavere alkanoyloksy(lavere)alkanoyl, karbamoyl, lavere alkylkarbamoyl, amino-substituert alkanoyl, karboksy-substituert lavere alkanoyl, lavere alkoksykarbonylkarbonyl, lavere alkoksykarbonyl(lavere)-alkanoyl, lavere alkanoylkarbonyl, lavere alkanoyl(lavere)-alkanoyl, amino- og karboksy-substituert alkanoyl, benzoyl, nikotinoyl, fenylalkanoyl, fenylalkenoyl, morfolino(lavere)-alkanoyl, lavere alkylsulfonyl, tosyl eller fenylsulfonyl, og reaktive derivater derav, og de tilsvarende isocyanat-forbindelser.

Som egnede reaktive derivater kan nevnes syrehalogenider, syreanhydrider, aktive amider og aktive estere. Egnede eksempler er syrehalogenider så som syreklorid og syrebromid, blandede syreanhydrider med forskjellige syrer [f.eks. substituert fosforsyre så som dialkylfosforsyre, svovelsyre, alifatisk karboksylsyre, aromatisk karboksylsyre, etc.], symmetriske syreanhydrider, aktive amider med forskjellige imidazoler, og aktive estere så som cyanometylester, metoksymetylester, p-nitrofenylester, 2,4-dinitrofenylester, pentaklorfenylester, fenylazofenylester, karboksymetyltioester og N-hydroksysuksinimidester. Slike reaktive derivater velges alt etter den acyl-gruppe som skal innføres.

Reaksjonen utføres vanligvis i et konvensjonelt oppløsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform, benzen, toluen, pyridin, dietyleter, dioksan, tetrahydrofuran, aceton, acetonitril, etylacetat, N,N-dimetylformamid eller et hvilket som helst annet organisk oppløsningsmiddel som ikke påvirker reaksjonen ugunstig. Hvis acyleringsmidlet er en væske, kan det også anvendes som oppløsningsmiddel. Hvis karboksylsyreforbindelsene eller sulfonsyreforbindelsene anvendes som acyleringsmiddel i fri syre- eller saltform, foretrekkes det å utføre reaksjonen i nærvær av et konvensjonelt kondenseringsmiddel så som N,N'-dicykloheksylkarbodiimid eller lignende.

Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av en uorganisk base, f.eks. et alkalimetallhydroksyd så som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd, eller et alkalimetallkarbonat eller hydrogenkarbonat så som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat eller kaliumhydrogenkarbonat, eller i nærvær av en organisk base, f.eks. et tertiært amin så som trietylamin, pyridin eller N,N-dimetylanilin.

$$\text{R}^3 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N}(\text{R}^2) - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N}(\text{A}) - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{N}(\text{S}) - \text{NH}_2 \quad [\text{Ib}''']$$
$$\text{R}^3 - \text{C}_6\text{H}_3 - \text{N} - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{N} - \text{A} - \text{N}(\text{R}^6)_2 - \text{S} - \text{N}(\text{R}^6)_2 \quad [\text{Ia}']$$

R^2 , R^3 , R^6 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg er som ovenfor definert, fremstilles som et biprodukt. I dette tilfelle kan forbindelsen [Ia'] lett fremstilles ved å underkaste forbindelsen [Ia'']

165397

14

konvensjonell hydrolyse, hvilket også faller innenfor oppfinnelsens rammer.

Fremgangsmåtevariant 4

Forbindelsen [Id] eller et salt derav kan fremstilles ved å redusere en forbindelse [Ic] eller et salt derav.

Reduksjonen kan utføres på konvensjonell måte, dvs. ved kjemisk reduksjon eller katalytisk reduksjon.

Egnede reduksjonsmidler til bruk ved kjemisk reduksjon kan være en kombinasjon av metall [f.eks. tinn, sink, jern, etc.] og ammoniumklorid eller en base [f.eks. ammoniakk, natriumhydroksyd, etc.], en kombinasjon av ovennevnte metall eller metallforbindelse [f.eks. kromklorid, kromacetat, etc.] og en organisk eller uorganisk syre [f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, trifluoreddiksyre, p-toluensulfonsyre, saltsyre, bromhydrogen-syre, etc.], alkalimetallborhydrid [f.eks. litiumborhydrid, natriumborhydrid, kaliumborhydrid, etc.], alkalimetallcyanoborhydrid [f.eks. natriumcyanoborhydrid, etc.], eller alkalimetallaluminiumhydrid [f.eks. litiumaluminiumhydrid, etc.] eller lignende.

Egnede katalysatorer for anvendelse ved katalytisk reduksjon er konvensjonelle katalysatorer så som platinakatalysator [f.eks. platinaplate, platinasvamp, platinasort, kolloidalt platina, platinaoksyd, platinawire, etc.], palladiumkatalysatorer [f.eks. palladiumsvamp, palladiumsort, palladiumoksyd, palladium-på-kull, kolloidalt palladium, palladium-på-bariumsulfat, palladium-på-bariumkarbonat, etc.], nikkelkatalysatorer [f.eks. redusert nikkel, nikkeloksyd, Raney-jern, etc.], koboltkatalysatorer [f.eks. redusert kobolt, Raney-kobolt, etc.], jernkatalysatorer [f.eks. redusert jern, Raney-nikkel, etc.], kobberkatalysatorer [f.eks. redusert kobber, Raney-kobber, Ullman-kobber, etc.] eller lignende.

Omsetningen ifølge denne fremgangsmåtevariant utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel så som vann, [alkohol f.eks. metanol, etanol, propanol, etc.], eddiksyre, dietyleter, dioksan, tetrahydrofuran, etc. eller en blanding derav.

Reaksjonen utføres vanligvis under temperaturer fra avkjøling til oppvarming.

Fremgangsmåtevariant 5

Forbindelsen [Ie] eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse [Id] eller et salt derav med et acyleringsmiddel.

Omsetningen kan utføres på i alt vesentlig samme måte som ved fremgangsmåtevariant 3, og reaksjonsmåten og -betingelsene kan derfor være de samme som de som er beskrevet under fremgangsmåtevariant 3.

Fremgangsmåtevariant 6

Forbindelsen [Ig] eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste en forbindelse [If] eller et salt derav en fjernelsesreaksjon av lavere alkanoylgruppen ved lavere alkanoylgruppen.

Denne reaksjon kan utføres på i alt vesentlig samme måte som den under fremgangsmåtevariant 2 beskrevne hydrolyse, og reaksjonsmåten og -betingelsene for denne reaksjon vil derfor være som beskrevet for hydrolysen i fremgangsmåtevariant 2.

Fremgangsmåtevariant 7

Forbindelsen [Ii] eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste en forbindelse [Ih] eller et salt derav en deforestringsreaksjon .

Den foreliggende deforestringsreaksjon kan omfatte en konvensjonell deforestringsreaksjon så som hydrolyse, reduksjon eller lignende.

Denne reaksjon kan fortrinnsvis utføres på i alt vesentlig samme måte som den under fremgangsmåtevariant 2 beskrevne hydrolyse, og for reaksjonsmåten og -betingelsene for denne reaksjon henvises til den under fremgangsmåtevariant 2 beskrevne hydrolyse.

Fremgangsmåtevariant 8

Forbindelsen [Ik] eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse [Ij] eller et salt derav med morfolin [XVI] eller et salt derav.

Som egnede eksempler på et salt av morfolin [XVI] kan nevnes syreaddisjonssaltet for forbindelsen [I].

165397

16

Reaksjonen utføres vanligvis i et konvensjonelt oppløsningsmiddel så som vann, alkohol [f.eks. metanol, etanol,. etc.], dioksan, tetrahydrofuran, N,N-dimetylformamid, metylenklorid, kloroform, tetraklormetan eller et annet organisk oppløsningsmiddel som ikke påvirker reaksjonen i ugunstig retning. Hvis forbindelsen [XVI] er en væske, kan den også anvendes som oppløsningsmiddel.

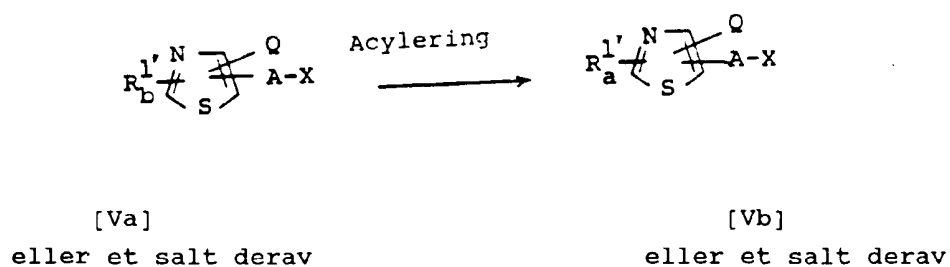
Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk og reaksjonen utføres vanligvis under oppvarming.

Blant utgangsforbindelsene [IV] og [V] i fremgangsmåtevariant 1 er noen hitil ukjente, og slike forbindelser kan fremstilles ved de nedenfor viste reaksjonsskjemaer:

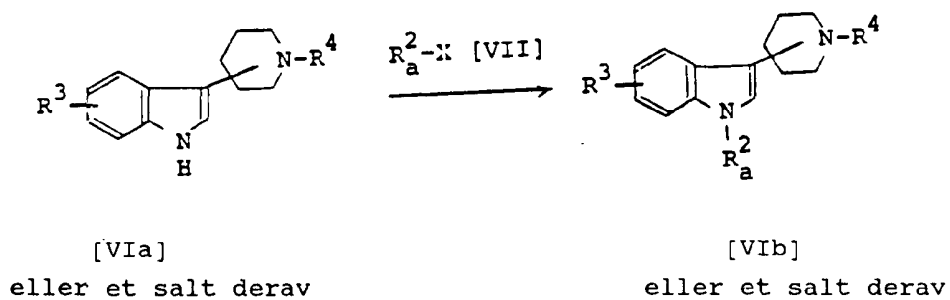
165397

17

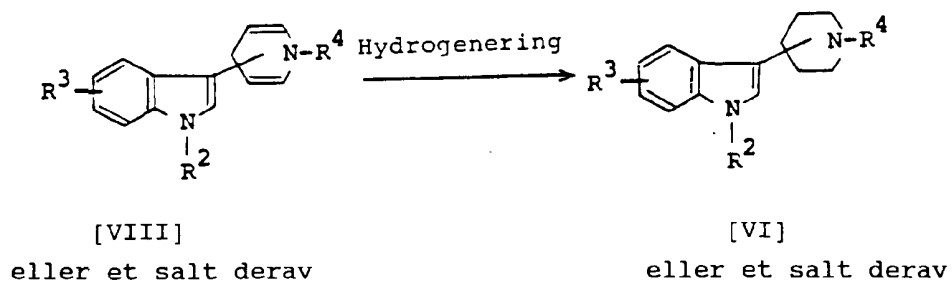
Fremgangsmåtevariant A



Fremgangsmåtevariant B



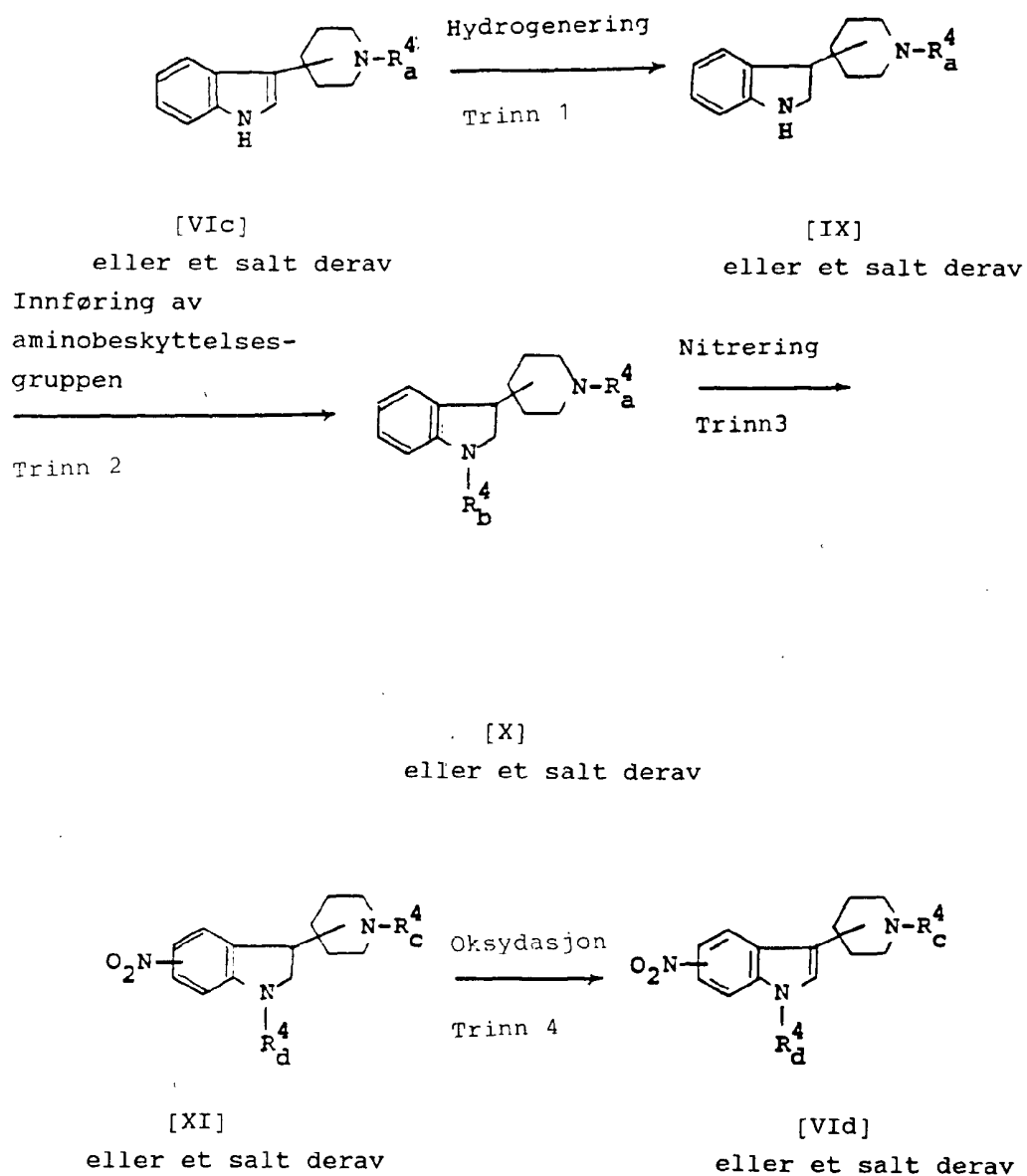
Fremgangsmåtevariant C



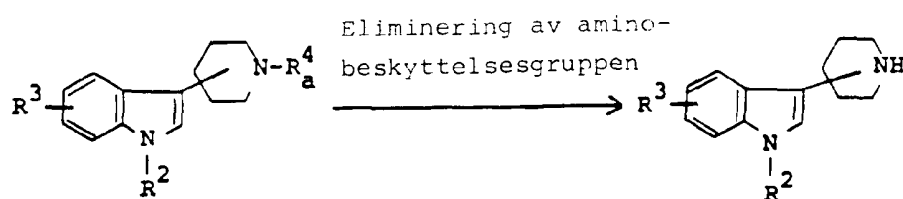
165397

18

Fremgangsmåtevariant D



Fremgangsmåtevariant E



[VIe]

eller et salt derav

[IVa]

eller et salt derav

hvor R^4 er hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe,

R^2_a er fenyl,

R^4_a og R^4_b hver for seg er en aminobeskyttelsesgruppe,

R^4_c og R^4_d hver for seg er hydrogen eller en aminobeskyttelsesgruppe, og

R^2 , R^3 , R^1_a , R^1_b , A, Q og X hver for seg er som ovenfor definert.

En egnet "aminobeskyttelsesgruppe" kan være en gruppe som lett kan innføres eller fjernes, så som f.eks. eventuelt substituert lavere alkanoyl [f.eks. formyl, acetyl, propionyl, trifluoracetyl, etc.], lavere alkoksykarbonyl [f.eks. tert.butoksykarbonyl, etc.], eventuelt substituert fenylalkyloxykarbonyl [f.eks. benzyloxykarbonyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, etc.] eller lignende, fenylalkyl [f.eks. trityl, benzyl, etc.] eller lignende.

Fremgangsmåtene for fremstilling av utgangsforbindingene er forklart nærmere nedenfor.

Fremgangsmåtevariant A

Forbindelsen [Vb] eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse [Va] eller et salt derav med et acyleringsmiddel.

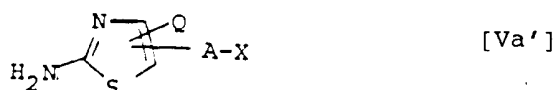
Som egnede eksempler på salter av forbindelsene [Va] og [Vb] kan nevnes de samme salter som for forbindelsen [I].

Denne omsetning kan utføres på i alt vesentlig samme måte som for fremgangsmåtevariant 3, og for reaksjonsmåten og -betingelsene henvises derfor til fremgangsmåtevariant 3.

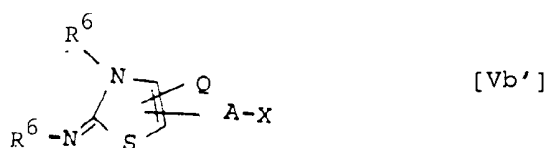
165397

20

Under visse reaksjonsbetingelser, hvis det anvendes utgangsforbindelser med formelen



hvor A, Q og X hver for seg er som ovenfor definert, kan forbindelsen med formelen



hvor A, Q, X og R⁶ hver for seg er som ovenfor definert, fremstilles som et biprodukt. I så fall kan forbindelsen [Vb] lett fremstilles ved å underkaste forbindelse [Vb'] konvensjonell hydrolyse, hvilket også faller innenfor den foreliggende oppfinnelses rammer.

Fremgangsmåtevariant B

Forbindelsen [VIb] eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse [VIa] eller et salt derav med en forbindelse [VII].

Som egnede eksempler på salter av forbindelsene [VIa] og [VIb] kan nevnes de samme salter som for forbindelsen [I].

Denne reaksjon utføres fortrinnsvis i nærvær av en base så som en uorganisk base, f.eks. alkalimetallhydroksyd [f.eks. natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, etc.] eller alkalimetallkarbonat eller -hydrogenkarbonat [f.eks. natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, etc.], eller en organisk base, f.eks. tertiære aminer [f.eks. trietylamin, pyridin, N,N-dimetylanilin, etc.].

Reaksjonen utføres vanligvis i nærvær av en katalysator så som kobberpulver, kobberhalogenid [f.eks. kobber(I)klorid, kobber(I)bromid, kobber(I)jodid, etc.], kobberoksyd [f.eks. kobber(II)oksyd, etc.], jernhalogenid [f.eks. jern(II)klorid, etc.] eller lignende.

Denne reaksjon utføres vanligvis i et konvensjonelt oppløsningsmiddel så som vann, alkohol [f.eks. metanol, etanol, isopropylalkohol, etc.], dioksan, tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamid, metylenklorid, kloroform, tetraklormetan, eller et hvilket som helst annet organisk oppløsningsmiddel som ikke påvirker reaksjonen i ugunstig retning.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk og reaksjonen kan vanligvis utføres ved omgivelsestemperatur eller under oppvarming.

Fremgangsmåtevariant C

Forbindelsen [VI] eller et salt derav kan fremstilles ved hydrogenering av en forbindelse [VIII] eller dens salt.

Som egnede eksempler på salter av forbindelsene [VI] og [VIII] kan nevnes de samme slags salter som for forbindelsen [I].

Reaksjonen kan utføres på konvensjonell måte, dvs. ved kjemisk reduksjon eller katalytisk reduksjon.

Egnede reduksjonsmidler som kan benyttes ved kjemisk reduksjon er enn metallhydridforbindelse, så som aluminiumhydridforbindelse [f.eks. litiumaluminiumhydrid, natriumaluminiumhydrid, aluminiumhydrid, litiumtrimetoksyaluminiumhydrid, litiumtri-tert-butoksyaluminiumhydrid, etc.], borhydridforbindelse [f.eks. natriumborhydrid, litiumborhydrid, natriumcyano-borhydrid, tetrametylammoniumborhydrid, etc.], boran, diboran eller lignende.

Egnede katalysatorer til anvendelse ved katalytisk reduksjon er konvensjonelle katalysatorer, så som platinakatalysatorer [f.eks. platinaplate, platinasvamp, platinasort, kolloidalt platina, platinaoksyd (såkalt Adams-katalysator), platinawire, etc.], palladiumkatalysatorer [f.eks. palladiumsvamp, palladiumsort, palladiumoksyd, palladium-på-kull, kolloidalt palladium, palladium på bariumsulfat, palladium på bariumkarbonat, etc.], nikkelkatalysatorer [f.eks. redusert nikkel, nikkeloksyd, Raney-

165397

22

nikkel, etc.], koboltkatalysatorer [f.eks. redusert kobolt, Raney-kobolt, etc.], jernkatalysatorer [f.eks. redusert jern, Raney-jern, etc.], kobberkatalysatorer [f.eks. redusert kobber, Raney-kobber, Ullman-kobber, etc.] eller lignende.

Reaksjonen ifølge denne fremgangsmåtevariant utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel så som vann, alkohol [f.eks. metanol, etanol, propanol, etc.], eddiksyre, dietyleter, dioksan, tetrahydrofuran, etc. eller en blanding derav.

Reaksjonen utføres under temperaturer varierende fra avkjøling til oppvarming.

Fremgangsmåtevariant D

Trinn 1:

Forbindelsen [IX] eller et salt derav kan fremstilles ved hydrogenering av en forbindelse [VIC] eller et salt derav.

Som egnede eksempler på saltene av forbindelsene [VIC] og [IX] kan nevnes syreaddisjonssaltet for forbindelsen [I].

Omsetningen utføres på i alt vesentlig samme måte som ved fremgangsmåtevariant C, og for reaksjonsmåte og -betingelser henvises derfor til de under fremgangsmåtevariant C beskrevne.

Trinn 2:

Forbindelsen [X] eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste en forbindelse [IX] eller et salt derav en reaksjon for innføring av en aminobeskyttelsesgruppe.

Som egnede eksempler på salter av forbindelsen [X] kan nevnes det for forbindelsen [I] anførte syreaddisjonssalt.

Omsetningen utføres på konvensjonell måte, og for reaksjonsmåten og -betingelsene så som reagens [f.eks. acyleringsmiddel, alkyleringsmiddel, base, etc.], oppløsningsmiddel eller reaksjonstemperatur, henvises til konvensjonelle reaksjoner for innføring av en aminobeskyttelsesgruppe.

Trinn 3:

Forbindelsen [XI] eller et salt derav kan fremstilles ved nitrering av en forbindelse [X] eller et salt derav.

Som egnede eksempler på et salt av forbindelsen [XI] kan nevnes det for forbindelsen [I] anførte syreaddisjonssalt.

Egnede nitreringsmidler til anvendelse i denne reaksjon kan være en kombinasjon av salpetersyre- og nitratforbindelser [f.eks. salpetersyre, konsentrert salpetersyre, rykende salpeter-

syre, salpetersyreanhydrid, natriumnitrat, kaliumnitrat, etc.] og en syre [f.eks. svovelsyre, eddiksyre, propionsyre, etc.], nitrylforbindelse [f.eks. nitrylpyrosulfat, nitryltetrafluorborat, etc.] eller lignende.

Reaksjonen utføres med eller uten oppløsningsmiddel, så som tetrametylsulfon, tetraklormetan, metylenklorid, eddiksyre, propionsyre eller et annet organisk oppløsningsmiddel som ikke påvirker reaksjonen i ugunstig retning. Hvis ovennevnte nitreringsmiddel er en væske, kan det benyttes som oppløsningsmiddel.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk og reaksjonen kan utføres under temperaturer varierende fra avkjøling til oppvarming.

I løpet av reaksjonen kan aminobeskyttelsesgruppen også fjernes og en slik reaksjon faller innenfor denne reaksjons rammer.

Trinn 4:

Forbindelsen [VI_d] eller et salt derav kan fremstilles ved oksydasjon av en forbindelse [XI] eller et salt derav.

Som egnede eksempler på et salt av forbindelsen [VI_d] kan nevnes syreaddisjonssaltet for forbindelsen [I].

Oksydasjonsreaksjonen kan utføres ved en konvensjonell fremgangsmåte som anvendes for omdannelse av en indolinring til en indolring, f.eks. under anvendelse av et oksydasjonsmiddel så som mangandioksyd, nikkelperoksyd, svovelpulver, 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon, kaliumpermanganat, palladium-på-kull eller lignende.

Den foreliggende reaksjon utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel så som kloroform, pyridin, etylacetat, aceton, benzen, toluen, nitrobenzen eller et hvilket som helst annet oppløsningsmiddel som ikke påvirker reaksjonen i ugunstig retning.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk og reaksjonen utføres vanligvis ved omgivelsestemperatur eller under oppvarming.

Fremgangsmåtevariant E

Forbindelsen [VI_a] eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste en forbindelse [VI_e] eller et salt derav en reaksjon for eliminering av aminobeskyttelsesgruppen.

Som egnede eksempler på salter av forbindelsene [VI_a] og [VI_e] kan nevnes de samme salter som for forbindelsen [I].

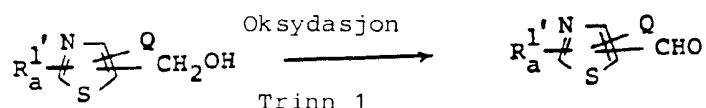
165397

24

Denne elimineringsreaksjon kan utføres på konvensjonell måte, og for reaksjonsmåten [f. eks. hydrolyse, reduksjon, etc.] og reaksjonsbetingelsene [f.eks. syre, base, katalysator, oppløsningsmiddel, reaksjonstemperatur, etc.] for reaksjonen henvises til de under den konvensjonelle reaksjon til eliminering av aminobeskyttelsesgruppen beskrevne.

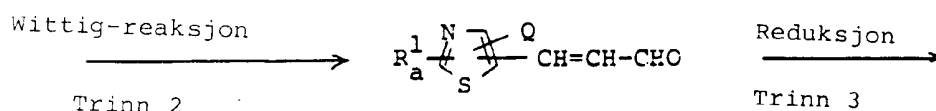
Utgangsforbindelsen [V], hvor A er trimetylen, kan også fremstilles ved de i nedenstående reaksjonsskjemaer viste fremgangsmåtevarianter:

Fremgangsmåtevariant F

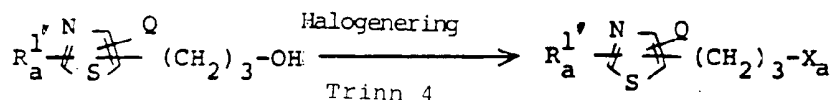


[XII]
eller et salt derav

[XIII]
eller et salt derav



[XIV]
eller et salt derav



[XV]
eller et salt derav

[Vc]
eller et salt derav

hvor X_a er halogen, og
 R_a^1 og Q hver for seg er som definert ovenfor.

Trinn 1:

Forbindelsen [XIII] eller et salt derav kan fremstilles ved oksydasjon av en forbindelse [XII] eller et salt derav.

Nårværende reaksjon kan utføres i overensstemmelse med en konvensjonell fremgangsmåte, hvorved en hydroksymetylgruppe oksyderes til en formylgruppe, idet det til oksydasjonen f.eks. anvendes et oksydasjonsmiddel så som natriummetaperjodat, mangandioksyd, blytetraacetat, kaliumpermanganat, kromtrioksyd og lignende. Reaksjonen utføres vanligvis i et oppløsningsmiddel så som vann, metanol, etanol, tetrahydrofuran, etylacetat, kloroform eller et hvilket som helst annet oppløsningsmiddel som ikke påvirker reaksjonen i ugunstig retning, eller en blanding derav.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk og reaksjonen utføres vanligvis under avkjøling, ved romtemperatur eller under oppvarming.

Trinn 2:

Forbindelsen [XIV] eller et salt derav kan fremstilles ved å underkaste en forbindelse [XIII] eller et salt derav Wittig-reaksjon.

Det til Wittig-reaksjonen anvendte reagens er f.eks. formylmetylidentrifenylfosforan.

Reaksjonen kan utføres på konvensjonell måte, og for reaksjonsmåten og -betingelsene henvises til de som er konvensjonelle for Wittig-reaksjonen.

Trinn 3:

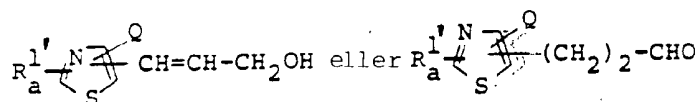
Forbindelsen [XV] eller et salt derav kan fremstilles ved å redusere en forbindelse [XIV] eller et salt derav.

Denne reaksjon kan utføres på i alt vesentlig samme måte som den under fremgangsmåtevariant C beskrevne, og for reaksjonsmåte og -betingelser for denne reaksjon [f.eks. reduksjonsmiddel, oppløsningsmiddel, reaksjonstemperatur, etc.] henvises til de under fremgangsmåtevariant C beskrevne.

Under visse reaksjonsbetingelser kan følgende forbindelser utvinnes som mellomprodukter

165397

26



hvor $R_a^{1'}$ og Q hver for seg er som definert ovenfor.

I slike tilfelle kan forbindelsen [XV] fremstilles ved ytterligere reduksjon av mellomproduktene under samme eller andre reaksjonsbetingelser, hvilket også faller innenfor rammene av den foreliggende reaksjon.

Trinn 4:

Forbindelsen [Vc] eller et salt derav kan fremstilles ved å omsette en forbindelse [XV] eller et salt derav med et halogeneringsmiddel.

Egnede eksempler på halogeneringsmiddel for anvendelse i denne fremgangsmåtevariant kan omfatte konvensjonelle halogeneringsmidler så som fosforoksyhalogenid [f.eks. fosforoksybromid, fosforoksyklorid, etc.], fosforpentahalogenid [f.eks. fosforpentabromid, fosforpentaklorid, fosforpentafluorid, etc.], fosfortrihalogenid [f.eks. fosfortribromid, fosfortriklorid, fosfortrifluorid, etc.], tionylhalogenid [f.eks. tionylklorid, tionylbromid, etc.], trifenylfosfin-dihalogenid [f.eks. trifenylfosfin-diklorid, trifenylfosfin-dibromid, etc.] eller lignende.

Reaksjonen utføres vanligvis i et konvensjonelt oppløsningsmiddel så som metylenklorid, kloroform, karbontetraklorid, benzen, tetrahydrofuran, dimetylformamid, dimetylsulfoksyd eller et hvilket som helst annet organisk oppløsningsmiddel som ikke påvirker reaksjonen i ugunstig retning. Hvis halogeneringsmidlet er en væske, kan det anvendes som oppløsningsmiddel.

Reaksjonstemperaturen er ikke kritisk og reaksjonen kan utføres under temperaturer varierende fra avkjøling til oppvarming.

Til denne fremgangsmåtevariant kan det som egnede eksempler på salter av forbindelsene [XII]-[XV] og [Vc] nevnes de samme salter som for forbindelsen [I].

De ved fremgangsmåtevariantene 1-8 og A-F utvundne forbindelser kan isoleres og opprenses ved en konvensjonell fremgangsmåte, så som pulverisering, omkrystallisasjon, kolonnekromatografi, gjenutfelling eller lignende.

Det skal bemerkes at alle forbindelser [I] fremstilt ifølge oppfinnelsen og utgangsforbindingene, kan omfatte én eller flere stereoisomerer som følge av ett eller flere asymmetriske karbonatomer, og at fremstillingen av alle slike isomerer og blandinger derav er omfattet av den foreliggende oppfinnelse.

Den hittil ukjente tiazolforbindelse [I] og farmasøytisk akseptable salter derav har antiallergisk virkning og er nyttige til terapeutisk behandling eller profylakse av allergiske lidelser, så som allergisk betinget astma, allergisk rhinitt, allergisk konjunktivitt eller kronisk urticaria.

Forbindelsen [I] og farmasøytisk akseptable salter derav fremstilt ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan benyttes i form av konvensjonelle faste, halvfaste eller flytende farmasøytiske preparater i blanding med konvensjonelle organiske eller uorganiske bærere eller eksipienter som er egnet til oral, parenteral eller eksternt anvendelse. De aktive bestanddeler kan blandes med konvensjonelle, ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable bærere i form av f.eks. tabletter, pellets, kapsler, plastere, suppositorier, oppløsninger, emulsjoner eller suspensjoner eller i en hvilken som helst annen egnet form. Anvendelige bærere er ikke begrenset til noen spesiell art. Konvensjonelle bærere så som vann, glukose, laktose, gummi arabicum, gelatin, mannitol, stivelsespasta, mmagnesiumtrisilikat, talkum, maisstivelse, keratin, kolloidal silika, potetstivelse og urinstoff og andre bærere som er egnet til fremstilling av faste, halvfaste eller flytende preparater, kan således anvendes. Dessuten kan hjelpestoffer, stabilisatorer, fortykningsmidler og farvestoffer samt aromastoffer tilsettes.

Doseringen eller den terapeutisk virksomme mengde av forbindelsene [I] kan variere alt etter den enkelte pasients alder og symptomer. Generelt administreres de aktive bestanddeler til sykdomsbehandling i en daglig dose på ca. 0,1-100 mg/kg, fortrinnsvis 0,1-10 mg/kg.

For å illustrere nytten av forbindelser [I] fremstilt ifølge oppfinnelsen er de farmakologiske testdata for noen representative forbindelser av forbindelser [I] vist nedenfor.

Testforbindelser

- Forbindelse A: 2-acetylamino-4-[4-(3-indolyl)-piperidinometyl]tiazol
- Forbindelse B: 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-mesylaminotiazol
- Forbindelse C: 4-[2-[4-(3-indolyl)piperidino]etyl]-2-mesylaminotiazol
- Forbindelse D: 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol
- Forbindelse E: 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-isobutyrylaminotiazol
- Forbindelse F: 4-[3-[4-(3-indolyl)piperidino]propyl]-2-aminotiazol
- Forbindelse G: 4-[3-[4-(3-indolyl)piperidino]propyl]-2-mesylaminotiazol
- Forbindelse H: 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-butyrylaminotiazol
- Forbindelse I: 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-cyklopropylkarbonylaminotiazol
- Forbindelse J: 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-etoksykarbonylaminotiazol
- Forbindelse K: 4-[4-(5-nitro-3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol

Test 1

Antagonistisk virkning på anafylaktisk astma hos marsvin.

Det ble anvendt hann-marsvin av Hartley-stammen med en vekt på 305-400 g. Disse dyr ble sensibilisert ved intravenøs injeksjon av 0,5 ml/dyr kaninantiserum til eggehvitealbumin (PCA antistofftiter 4.000).

Etter 24 timer ble hvert av dyrene anbrakt i et 5,3 liter plastkammer. Under anvendelse av en kommersielt tilgjengelig forstøver ble en 5% eggehvitealbuminoppløsning via en aerosol sprøytet inn i hvert kammer med en hastighet på 0,16 ml/minutt i 2 minutter. 30 minutter før innsprøytingen av eggehvite-

albuminoppløsning ble testforbindelsen administrert oralt i forskjellige konsentrasjoner. Hver dosemodtagende gruppe besto av 5 dyr. Den profylaktiske virkning mot anafylaksi ble uttrykt i ED₅₀-verdi bestemt på basis av antallet av marsvin som hadde overlevet i minst 2 timer etter antigen-innsprøytning for hver administrasjonskonsentrasjon av testforbindelsen.

De derved fundne verdier er anført i nedenstående tabell.

Testresultater

Testforbindelse	Profylaktisk virkning ED ₅₀ (mg/kg)
A	0,95
B	0,086
C	0,02
D	0,92
F	0,3
G	0,03

Test 2

Anti-SRS-A-virkning

Peritoneale eksudatceller ble oppsamlet fra glykogen-injiserte SD-rotter og justert til 1×10^7 celler/ml med Tyrodes oppløsning. 1 ml av celleduspensjonen ble inkubert med indomethacin (10 µg/ml), og hver variert konsentrasjon av testforbindelsen i 10 minutter og deretter ytterligere inkubert med Ca⁺⁺-ionphor (A23187, 1 µg/ml) i 10 minutter. Supernatanten ble oppsamlet ved sentrifugering og SRS-A- ("slow-reacting substance of anaphylaxis", langsomt reagerende anafylaksi-stoff)-virkningen ble bestemt og uttrykt ved kontraksjonen av den isolerte marsvin-ileum i nærvær av mepyramin, atropin og methysergid.

Resultatene ble uttrykt i 50% hemmende konsentrasjon til SRS-A-syntese eller -frigjørelse fra peritoneale eksudatceller.

165397

30

Testresultater

Testforbindelse	Hemmende konsentrasjon IC ₅₀ (µg/ml)
D	0,89
E	0,75
H	0,18
I	0,077
J	0,36
K	0,22

Nedenstående fremstillinger og eksempler belyser den foreliggende oppfinnelse i detaljer:

Fremstilling 1

En blanding av 1 g 2-amino-4-klormetyltiazolhydroklorid og 5 ml pivalinanhydrid ble omrørt ved 115°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og filtrert og det uoppløselige materialet ble vasket med dietyleter. Filtratet og vaskevæskene ble forenet og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble vasket med dietyleter og tørket, hvilket ga 0,47 g 2-pivaloylamino-4-klormetyltiazol.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3270, 1658, 1535, 1152, 990, 932, 720 cm⁻¹.

NMR-spektrum (CDCl₃): δ (ppm) = 1,33 (9H, s); 4,57 (2H, s); 6,90 (1H, s); 9,00 (1H, bred s).

Fremstilling 2

En blanding av 2 g 2-amino-4-klormetyltiazolhydroklorid og 10 g benzoanhydrid ble omrørt ved 116°C i 3 timer og 40 minutter. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 200 ml n-heksan og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 30 minutter etterfulgt av avkjøling. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtering og vasket med n-heksan, hvilket ga et råprodukt. Dette råprodukt ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel, og eluering ble utført med kloroform, hvilket ga 1,28 g 2-benzoylamino-4-klormetyltiazol som et rent produkt.

Smeltepunkt: 129-131°C.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3370, 1673, 1293, 710 cm⁻¹.

165397

31

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 4,45 (2H, s); 6,95 (1H, s); 7,3-8,3 (6H, m).

Fremstilling 3

Til en blanding av 2 g 2-amino-4-klormetyltiazolhydroklorid, 3,2 g vannfritt pyridin og 10 ml vannfritt N,N-dimetylformamid ble det langsomt og under omrøring satt 1,7 g eddiksyremaursyreanhydrid ved 0-5°C. Etter omrøring i 1 time ble reaksjonsblandingen helt ut i kaldt vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble vasket med 1N saltsyre og vandig natriumklorid-oppløsning og tørket over magnesiumsulfat i den nevnte rekkefølge. Oppløsningsmidlet ble deretter destillert av og residuet ble oppsamlet og tørket, hvilket ga 0,94 g 2-formylamino-4-klormetyltiazol.

Smeltepunkt: 173-174°C (dekomponering).

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3165, 3120, 1690, 1565, 1288, 850, 720 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 4,74 (2H, s); 7,30 (1H, s); 8,48 (1H, s); 12,30 (1H, bred s).

Fremstilling 4

Til en blanding av 5 g 2-amino-4-klormetyltiazolhydroklorid, 5 ml vannfritt pyridin og 25 ml vannfritt N,N-dimetylformamid ble det langsomt satt 4,4 g 3,3-dimetylbutyrylchlorid under omrøring ved 0-3°C. Etter 1 times omrøring ble reaksjonsblandingen helt ut i isvann. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet, vasket med vann og tørket, hvilket ga 6,62 g 2-(3,3-dimetylbutyrylamino)-4-klormetyltiazol.

Smeltepunkt: 165-168°C.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3170, 1650, 1275, 1130, 960, 740 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 1,02 (9H, s); 2,32 (2H, s); 4,71 (2H, s); 7,20 (1H, s); 12,12 (1H, s).

Fremstilling 5

Til en blanding av 50 g 2-amino-4-klormetyltiazolhydroklorid, 250 ml vannfritt N,N-dimetylformamid og 50 ml vannfritt pyridin ble det dråpevis satt 30 g propionylchlorid idet tempera-

165397

32

turen ble holdt under 3°C ved omrøring og blandingen ble omrørt i 20 minutter ved samme temperatur. Reaksjonsblandingen ble helt ut i 1500 ml isvann og omrørt. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann, hvilket ga 28,15 g 2-propionyl-amino-4-klormetyltiazol.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1698, 1553, 1270, 710 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,23 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$); 2,53 (2H, q, $J=7,2\text{Hz}$); 4,55 (2H, s); 6,94 (1H, s); 10,19 (1H, bred s).

Nedenstående forbindelser (fremstilling 6-16) ble utvunnet på lignende måte som for fremstilling 4 og 5.

Fremstilling 6

2-valerylamino-4-klormetyltiazol

Smeltepunkt: 111-116°C.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3260, 1694, 1550, 1165, 710, 663 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,8-2,7 (9H, m); 4,70 (2H, s); 7,16 (1H, s), 12,23 (1H, s).

Fremstilling 7

2-fenylacetyl-amino-4-klormetyltiazol

Smeltepunkt: 100-103°C.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3180, 3060, 1655, 1335, 1310, 1140, 785, 730, 690 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 3,79 (2H, s); 4,73 (2H, s); 7,26 (1H, s), 7,36 (5H, s); 12,50 (1H, s).

Massespektrum m/e: 266 (M^+), 268 ($M^+ + 2$)

Fremstilling 8

2-butyrylamino-4-klormetyltiazol

Smeltepunkt: 115-117°C.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3260, 1690, 1550, 1265, 710, 660 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,90 (3H, t, $J=7\text{Hz}$); 1,63 (2H, sekstett, $J=7\text{Hz}$); 2,40 (2H, t, $J=7\text{Hz}$); 4,68 (2H, s); 7,16 (1H, s); 12,20 (1H, s).

Massespektrum m/e: 218 (M^+), 220 ($M^+ + 2$).

165397

33

Fremstilling 9

2-cyklopropylkarbonylamino-4-klormetyltiazol

Smeltepunkt: 177-178°C.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3190, 3090, 1657, 1553, 1197, 710 \text{ cm}^{-1}$.NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 0,8-1,8 (5H, m); 4,57 (2H, s); 6,90 (1H, s); 9,80 (1H, bred s).

Fremstilling 10

2-etoksykarbonylamino-4-klormetyltiazol

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3175, 1716, 1573, 1290, 1245, 706 \text{ cm}^{-1}$.NMR-spektrum (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1,27 (3H, t, $J=6,6\text{Hz}$); 4,23 (2H, q, $J=6,6\text{Hz}$); 4,69 (2H, s); 7,23 (1H, s).Massespektrum m/e: 220 (M^+)

Fremstilling 11

2-[(2R)-2-acetoksypropionylamino]-4-klormetyltiazol

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1744, 1705, 1547, 1230 \text{ cm}^{-1}$.NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,55 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$); 2,16 (3H, s); 4,54 (2H, s); 5,38 (1H, q, $J=7,2\text{Hz}$); 6,90 (1H, s); 9,5 (1H, bred s) $[\alpha]_D^{24,5} = 36^\circ$ (c = 0,1 i DMF)

Fremstilling 12

2-[(2S)-2-acetoksypropionylamino]-4-klormetyltiazol

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1744, 1705, 1547, 1230 \text{ cm}^{-1}$.

Fremstilling 13

2-(3-metoksypropionylamino)-4-klormetyltiazol

Smeltepunkt: 110-113°C (omkrystallisert fra etylacetat)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3190, 3075, 1658, 1565, 1113, 774 \text{ cm}^{-1}$.NMR-spektrum (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2,76 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$); 3,46 (3H, s); 3,76 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$); 4,60 (2H, s); 6,95 (1H, s); 9,87 (1H, bred s).Massespektrum m/e: 234 (M^+).

165397.

34

Fremstilling 14

2-(3-acetoksypropionylamino)-4-klormetyltiazol

Smeltepunkt: 118-119°C (omkrystallisert fra kloroformtetraklorometan)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 3090, 1740, 1660, 1565 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,98 (3H, s); 2,77 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 4,28 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 4,70 (2H, s); 7,23 (1H, s); 9,27 (1H, bred s)

Massespektrum m/e: 262 (M^+)

Fremstilling 15

2-(3-metoksykarbonylpropionylamino)-4-klormetyltiazol

Smeltepunkt: 135-138°C (dekomp.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3275, 3225, 1735, 1695, 1560 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 2,69 (4H, s); 3,62 (3H, s); 4,72 (2H, s); 7,22 (1H, s); 12,25 (1H, bred).

Massespektrum m/e: 262 (M^+)

Fremstilling 16

2-(N-metyl-N-propionylamino)-4-klormetyltiazol

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3100, 1672, 1123, 790, 713 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,27 (3H, t, $J=8,0\text{Hz}$); 2,68 (2H, q, $J=8,0\text{Hz}$); 3,72 (3H, s); 4,62 (2H, s); 6,97 (1H, s).

Fremstilling 17

Til en oppløsning av 0,5 g 2-amino-4-klormetyltiazolhydroklorid i 5 ml N,N-dimetylformamid ble det satt 0,17 g metylisocyanat i nærvær av 0,24 ml pyridin. Etter 4 timer ble det ytterligere tilsatt 0,1 g metylisocyanat. Etter 1 time ble det igjen tilsatt 0,1 g metylisocyanat og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til 50°C i 3,5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter helt ut i 20 ml vann og ekstrahert med 2 x 30 ml etylacetat. Den organiske fase ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble destillert av og residuet ble krystallisert fra en blanding av etanol og n-heksan, hvilket ga 230 g 2-(3-metyllureido)-4-klormetyltiazol.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 3250, 3100, 1705, 1650 \text{ cm}^{-1}$.

165397

35

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 2,67 (3H, d, $J=5,0\text{Hz}$); 4,63 (2H, s); 6,4 (1H, bred s); 7,03 (1H, s); 10,58 (1H, bred s).

Massespektrum m/e : 205 (M^+)

Fremstilling 18

En blanding av 10,0 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)indol, 6,48 g brombenzen, 5,70 g kaliumkarbonat og 0,26 g kobber(II)oksyd i 10 ml vannfritt N,N-dimetylformamid ble oppvarmet under tilbake-løpskjøling i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og fortynnet med kloroform og det uoppløselige materiale ble frafiltrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og residuet ble underkastet kolonnekromatografi på 400 g aluminiumoksyd etterfulgt av eluering med en blanding av toluen og etylacetat (20:1 v/v). Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelse ble forenet og konsentrert under redusert trykk, hvilket ga 10,19 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)-1-fenylindol.

IR-spektrum (film): ν_{maks} = 1640, 1600, 1500, 1220, 745, 700 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,4-3,5 (7H, m); 2,11 (3H, s); 3,93 (1H, bred d, $J=13,5\text{Hz}$); 4,77 (1H, bred d, $J=13,5\text{Hz}$); 7,08 (1H, s); 7,45 (5H, s); 7,0-7,8 (4H, m).

Massespektrum m/e : 118 (M^+)

Fremstilling 19

En blanding av 5,0 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)-1-fenylindol og 30 ml 2N vandig natriumhydroksydoppløsning i 30 ml etanol ble oppvarmet under tilbake-løpskjøling i 7,5 timer. Deretter ble ytterligere 30 ml 2N vandig natriumhydroksyd tilsatt og blandingen ble oppvarmet under tilbake-løpskjøling i ytterligere 5 timer. Etanol ble deretter fradestillert og det oljeaktige residuum ble ekstrahert med en blanding av kloroform og metanol (30:1 v/v). Ekstrakten ble vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på 500 g aluminiumoksyd, og eluering ble utført med en blanding av kloroform og metanol (100:1-5:1 v/v). Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelse ble kombinert og oppløsningsmidlet ble fradestillert under

165397

36

redusert trykk, hvilket ga 3,0 g 1-fenyl-3-(4-piperidyl)indol.
Nedenstående fysiske data gjelder for hydrokloridet.

Smeltepunkt: 279-282°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 2800-2300, 1595, 1500, 1230, 780, 750, 700 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CF_3COOD): δ (ppm) = 1,8-4,0 (9H, m); 7,0-8,0 (5H, m); 7,45 (5H, m).

Massespektrum m/e: 276 (M^+ -HCl).

Fremstilling 20

3,0 g 3-(1-acetyl-1,4-dihydro-4-pyridyl)-5-metoksyindol ble oppløst i 150 ml varm etanol og hydrogenering ble utført med 0,25 g Adams-katalysator. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk, hvilket ga et residuum inneholdende 3-(1-acetyl-4-piperidyl)-5-metoksyindol. Dette residuum ble fortynnet med 22 ml 2N vandig natriumhydroksyd-oppløsning og 30 ml etanol og oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 18 timer. Etanolen ble deretter fradestillert og residuet avkjølt. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra en blanding av etanol og vann, hvilket ga 1,92 g 5-metoksy-3(4-piperidyl)indol.

Smeltepunkt: 173-175°C.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3310, 1215, 1030, 795 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 1,3-2,1 (4H, m); 2,27 (1H, s); 2,4-3,3 (5H, m); 3,72 (3H, s); 6,64 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$ og 9Hz); 6,95 (2H, d, $J=1,5\text{Hz}$); 7,16 (1H, d, $J=9\text{Hz}$); 10,48 (1H, s).

Massespektrum m/e: 230 (M^+)

Fremstilling 21

Til en oppløsning av 48,2 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)indol i 1 liter eddiksyre ble ved 15-20°C langsomt tilsatt 95 g natriumcyanoborhydrid i løpet av 1,5 timer under omrøring. Blandingen ble ytterligere omrørt ved omgivelsestemperatur i 3 timer, hvorefter en ytterligere mengde (10 g) natriumcyanoborhydrid ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 1 time og reaksjonsblandingen ble fortynnet med 500 ml vann, konsentrert under redusert trykk, og fikk lov til å stå natten over. Til denne reaksjonsblanding ble satt 1,5 liter 2N vandig natriumhydroksyd-

oppløsning, og blandingen ble ekstrahert med 3 x 1 liter etylacetat. Ekstrakten ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fradestillert og residuet ble oppløst i en blanding av 200 ml tetrahydrofuran og 300 ml 2N vandig natriumhydroksyd-oppløsning. Oppløsningen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 2 timer, hvorefter den ble konsentrert under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med 600 ml etylacetat og ekstrakten ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fradestillert og residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (50:1 v/v), hvilket ga 41,1 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)indolin. IR-spektrum (film): $\nu_{\text{maks}} = 3340, 3000, 1640-1605$ (bred) cm^{-1} . NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 2,04 (3H, s); 1,0-4,8 (13H, m); 6,4-7,2 (4H, m)

Fremstilling 22

En blanding av 41,1 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)indolin og 300 ml eddikanhydrid ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 3 timer. Det overskytende eddikanhydrid ble fradestillert under redusert trykk og residuet ble oppløst i 500 ml etylacetat. Oppløsningen ble vasket suksessivt med 100 ml mettet vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat, 100 ml vann og en mettet vandig oppløsning av natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fradestillert og residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (40:1 v/v), hvilket ga 32 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)-1-acetylindolin.

Smeltepunkt: 123-124°C (omkrystallisert fra etanol/diisopropyleter)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 1655, 1640, 1485, 1410, 760$ cm^{-1} . NMR-spektrum (DMSO-d_6): δ (ppm) = 1,93 (3H, s); 2,15 (3H, s); 0,9-4,6 (12H, m); 6,8-7,3 (3H, m); 7,94 (1H, d, $J=7,4\text{Hz}$). Massespektrum m/e: 286 (M^+)

165397

38

Fremstilling 23

Til en oppløsning av 0,3 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)-1-acetylinolin i 5 ml konsentrert svovelsyre ble under omrøring satt 0,12 g kaliumnitrat i små posjoner ved en temperatur som ikke oversteg 10°C. Blandingen ble omrørt ved samme temperatur i 1 time og ved omgivelsestemperatur i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble helt ut på is og fikk lov til å stå ved omgivelsestemperatur i 3 dager. Den vandige oppløsning ble nøytralisert med 2N vandig natriumhydroksydoppløsning og ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fradestillert og residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel, etterfulgt av eluering med en blanding av kloroform og metanol, hvilket ga 0,12 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)-5-nitroindolin.

Smeltepunkt: 174-177°C (omkrystallisert fra etanol/vann)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3240, 1620, 1610, 1310, 1280, 1260 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,95 (3H, s); 0,9-4,7 (12H, m); 6,37 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 7,16 (1H, s); 7,73 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,86 (1H, dd, $J=9,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$).

Massespektrum m/e : 289 (M^+)

Fremstilling 24

En blanding av 10,0 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)-5-nitroindolin, 17 g mangandioksyd og 100 ml nitrobenzen ble oppvarmet ved 150°C i 1 time, idet det ble boblet nitrogengass gjennom reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og det uoppløselige materiale ble frafiltrert. Residuet ble vasket med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v), og vaskevæskene og filtratet ble kombinert og konsentrert. Residuet ble oppløst i en blanding av kloroform og metanol (400 ml; 1:1 v/v) og det uoppløselige materiale ble frafiltrert. Filtratet ble konsentrert hvilket ga 4,67 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)-5-nitroindol. Smeltepunkt: 238-241°C (omkrystallisert fra metanol)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 1625, 1615, 1515, 1330, 1110, 1000, 740 \text{ cm}^{-1}$.

165397

39

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 2,02 (3H, s); 1,2-4,7 (9H, m); 7,3-8,5 (4H, m); 11,49 (1H, bred s)
Massespektrum m/e: 287 (M^+)

Fremstilling 25

En blanding av 4 g 3-(1-acetyl-4-piperidyl)-5-nitroindol, 100 ml 2N vandig natriumhydroksydoppløsning og 100 ml etanol ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 7 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering. Dette faste stoff ble omkrystallisert fra etanol/-vann, hvilket ga 2,64 g 3-(4-piperidyl)-5-nitroindol.

Smeltepunkt: 233-239°C (dekomp.)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3350, 3140, 1520, 1340, 1330, 1315, 1260, 1100 cm^{-1}

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,3-3,6 (10H, m); 7,28 (1H, s); 7,42 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 7,89 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $9,0\text{Hz}$); 8,44 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$)

Massespektrum m/e: 245 (M^+)

Fremstilling 26

(1) En blanding av 69 g 2-amino-4-klormetyltiazolhydroklorid og 500 ml vann ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 1 time og reaksjonsblandingen ble konsentrert. Residuet ble justert til pH 7,5 med en oppløsning av 37 g kaliumhydroksyd i 300 ml metanol under isavkjøling og omrøring. Det uoppløselige materiale ble frafiltrert, og filtratet ble konsentrert, hvilket ga et residuum omfattende 2-amino-4-hydroksymetyltiazol. Til residuet ble det satt 20 ml pyridin, blandingen ble avkjølt og 81 ml eddiksyre-anhydrid ble dråpevis tilsatt i løpet av 40 minutter ved 7-8°C. Etter å ha fått lov til å stå natten over ble reaksjonsblandingen konsentrert og residuet ble oppløst i 400 ml kloroform. Den organiske oppløsning ble vasket suksessivt med 150 ml 1N salt-syre, 150 ml vann og saltvann og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble avdampet, hvilket ga 72,04 g 2-acetylamino-4-acetoksymetyltiazol.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3190, 3075, 1741, 1722, 1650, 1580, 1260, 736 cm^{-1} .

165397

40

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 2,08 (3H, s); 2,24 (3H, s); 5,08 (2H, s); 6,90 (1H, s); 10,30 (1H, bred)

Massespektrum m/e: 214 (M^+)

(2) En blanding av 72 g 2-acetylamino-4-acetoksymetyltiazol, 23,2 g kaliumkarbonat, 1,1 liter metanol og 0,1 liter vann ble omrørt i 3 timer og 20 minutter ved omgivelsestemperatur. Et uoppløselig materiale ble frafiltrert og filtratet ble nøytralisert med 2N saltsyre og inndampet. Til residuet ble satt en blanding av kloroform og metanol (100 ml; 1:1 v/v), og blandingen ble oppvarmet. Et uoppløselig materiale ble frafiltrert og filtratet ble konsentrert. Residuet ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v), hvilket ga 41,11 g 2-acetylamino-4-hydroksymetyltiazol.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3370, 3180, 1658, 1563, 1290, 730 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,14 (3H, s); 4,48 (2H, s); 5,12 (1H, bred s); 6,88 (1H, s); 12,0 (1H, bred s).

Massespektrum m/e: 172 (M^+)

(3) Til en oppløsning av 41 g 2-acetylamino-4-hydroksymetyltiazol i en blanding av 2870 ml kloroform og 164 ml metanol ble tilsatt 410 g mangandioksyd under kraftig omrøring i 1 time og 20 minutter. Reaksjonsblanding ble filtrert og residuet ble satt til en blanding av kloroform og etanol (410 ml; 10:1 v/v). Blanding ble oppvarmet under omrøring og filtert. Residuet ble vasket med en blanding av kloroform og etanol (160 ml; 10:1 v/v). Alle filtrater og vaskevasker ble kombinert og inndampet, hvilket ga 35,04 g 2-acetylamino-4-formyltiazol.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3180, 3100, 1690, 1670, 1275, 740 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,15 (3H, s), 8,23 (1H, s); 9,77 (1H, s); 12,37 (1H, bred s).

(4) En blanding av 6,05 g 2-acetylamino-4-formyltiazol, 10,82 g formylmetylidentrifenylfosforan og 360 ml kloroform ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 4 timer. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering og vasket med kloroform, hvilket ga 4,52 g 2-acetylamino-4-(2-formylvinyl)tiazol.

Filtratene og vaskevæskene ble kombinert, inndampet og fikk stå, hvilket ga 0,57 g av den samme forbindelse.

Smeltepunkt: 262,5-263°C (omkrystallisert fra etanol).

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3180, 3080, 1666, 1640, 1623, 1120, 756 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,20 (3H, s); 6,67 (1H, dd, $J=15,0\text{Hz}$ og $8,0\text{Hz}$); 7,70 (1H, d, $J=15,0\text{Hz}$), 7,80 (1H, s); 9,72 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 12,30 (1H, bred s)

(5) Til en oppløsning av 2,24 g 2-acetylamino-4-(2-formylvinyl)-tiazol i *N,N*-dimetylformamid ble satt 11,2 g 10% palladium-på-kull, og hydrogengass ble boblet gjennom oppløsningen i 4,5 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet ble konsentrert. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v), hvilket ga 2,06 g 2-acetylamino-4-(2-formyletyl)tiazol.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3170, 3060, 1724, 1644, 1379, 718 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 2,23 (3H, s); 2,6-3,3 (4H, m); 6,57 (1H, s); 9,80 (1H, d, $J=1,0\text{Hz}$).

Massespektrum m/e : 198 (M^+)

(6) Til en oppløsning av 2,49 g 2-acetylamino-4-(2-formyletyl)-tiazol i 170 ml diisopropyleter ble satt 120 mg natriumborhydrid under isvakjøling og omrøring i 1 time ved samme temperatur.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (20:1 v/v), hvilket ga 1,70 g 2-acetylamino-4-(3-hydroksypropyl)tiazol.

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3400, 3200, 3080, 1660, 1560 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,6-2,2 (2H, m); 2,5-3,0 (2H, m); 2,12 (3H, s); 3,31 (1H, s); 3,2-3,7 (2H, m); 6,72 (1H, s); 11,77 (1H, s).

Massespektrum m/e : 200 (M^+)

(7) Til en suspensjon av 1,5 g 2-acetylamino-4-(3-hydroksypropyl)tiazol i 2 ml kloroform ble satt 1,1 ml tionylklorid og blandingen ble oppvarmet til 60°C. Etter endt reaksjon ble reaksjonsblandingen helt ut i isvann og nøytralisert med en vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat. Blandingen ble ekstrahert med kloroform, og ekstrakten ble tørket over

165397

42

magnesiumsulfat og konsentrert, hvilket ga 1,50 g 2-acetylamino-4-(3-klorpropyl)thiazol.

Smeltepunkt: 113-115°C. (omkrystallisert fra toluen/n-heksan).

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 3060, 1645, 1550 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 2,10 (2H, m); 2,23 (3H, s); 2,83 (2H, t, $J=8,0\text{Hz}$); 3,54 (2H, t, $J=8\text{Hz}$); 6,55 (1H, s); 9,7 (1H; bred).

Massespektrum m/e: 218 (M^+), 176, 114

EKSEMPEL 1

480 mg 2-acetylamino-4-klormetylthiazol, 500 mg 3-(4-piperidyl)indol og 310 mg natriumhydrogenkarbonat ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i en blanding av 5 ml N,N-dimetylformamid og 7 ml tetrahydrofuran i 1 time og 40 minutter. Etter at reaksjonsblandingen var avkjølt til omgivelsestemperatur, ble den konsentrert under redusert trykk. Etter tilsetning av 50 ml vann ble residuet ekstrahert med 2 x 50 ml etylacetat. Ekstrakten ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel, og eluering ble utført med en blanding av kloroform og metanol (30:1 v/v). Eluatet ga 270 mg 2-acetylamino-4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]thiazol.

Smeltepunkt: 204-207°C (omkrystallisert fra etanol).

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 3165, 1686, 1263, 1004, 758, 747 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 2,32 (3H, s); 1,4-3,2 (9H, m); 3,52 (2H, s); 6,8-7,65 (6H, m); 10,70 (1H, s); 12,08 (1H, s).

Massespektrum m/e: 354 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$: C, 64,38; H, 6,26; N, 15,81

Funnnet: C, 64,40; H, 6,06; N, 15,67

EKSEMPEL 2

1 g 2-acetylamino-4-(2-kloretyl)thiazol, 0,98 g 3-(4-piperidyl)indol, 620 mg natriumhydrogenkarbonat og 810 mg kaliumjodid ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i en blanding av 14 ml tetrahydrofuran og 10 ml N,N-dimetylformamid i 4 timer

og 10 minutter. Deretter ble det tilsatt 3 x 0,5 g 2-acetylamino-4-(2-kloretyl)tiazol, blandingen ble ytterligere oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 2 timer og 20 minutter. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med en blanding av kloroform og metanol (100 ml; 10:1 v/v), og ekstrakten ble vasket suksessivt med vann og en mett vandig oppløsning av natriumklorid, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel, og eluering ble utført med en blanding av kloroform og metanol (10:1; v/v). Eluatet ga 500 mg 2-acetylamino-4-[2-[4-(3-indolyl)-piperidino]etyl]tiazol.

Smeltepunkt: 203-204°C (omkrystallisert fra etanol).

Massespektrum: 368 (M^+)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3275, 1663, 1560, 1305, 1106, 740 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,13 (3H, s); 1,4-3,4 (13H, m); 6,80 (1H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,79 (1H, s), 12,03 (1H, bred s).

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{24}N_4OS$: C, 65,19; H, 6,56; N, 15,20

Funnet: C, 65,30; H, 6,77; N, 15,21

EKSEMPEL 3

En blanding av 0,42 g 2-pivaloylamino-4-klormetyltiazol, 0,34 g 3-(4-piperidyl)indol, 0,23 g natriumhydrogenkarbonat, 4,2 ml N,N-dimetylformamid og en spormengde natriumjodid ble omrørt ved 50°C i 2 timer. Det uoppløselige materiale ble frafiltrert og filtratet vasket med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v). Vaskevæskene og filtratet ble kombinert og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel og omkrystallisert fra etanol, hvilket ga 280 mg 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-pivaloylaminotiazol.

Smeltepunkt: 93-96°C.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3235, 1684, 1165, 1148, 1045, 750 \text{ cm}^{-1}$.

165397

44

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,33 (9H, s); 1,5-3,4 (9H, m); 3,56 (2H, s); 6,73 (1H, s); 6,9-7,8 (5H, m); 8,10 (1H, bred s), 9,00 (1H, bred s).

Elementær analyse

Beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$: C, 65,12; H, 7,74; N, 12,65

Funnet: C, 65,11; H, 7,77; N, 12,60

EKSEMPEL 4

En blanding av 0,8 g 2-cyklopropylkarbonylamino-4-klormetyltiazol, 0,74 g 3-(4-piperidyl)indol, 0,34 g natriumhydrogenkarbonat og 3,7 ml N,N-dimetylformamid ble oppvarmet ved 100°C i 45 minutter.

Deretter ble fremgangsmåten fra Eksempel 3 fulgt, hvilket ga 0,41 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-cyklopropylkarbonylaminotiazol.

Smeltepunkt: $120-132^\circ\text{C}$ (omkrystallisert fra acetonitril)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3560, 3420, 1673, 1550, 1270, 1190, 1000 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 0,6-1,3 (4H, m); 1,5-3,7 (10H, m); 3,57 (2H, s); 6,8-7,8 (6H, m); 10,90 (1H, s); 12,27 (1H, s).

Massespektrum m/e: 380 (M^+).

Elementær analyse

Beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 63,29; H, 6,58; N, 14,06

Funnet: C, 63,44; H, 6,86; N, 14,00

EKSEMPEL 5

I en strøm av nitrogen-gass ble en blanding av 1,0 g 2-(3-metyllureido)-4-klormetyltiazol, 0,98 g 3-(4-piperidyl)indol, 0,45 g natriumhydrogenkarbonat og 5 ml N,N-dimetylformamid oppvarmet ved $80-90^\circ\text{C}$. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert og residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel. Eluering ble utført med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v). Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelse ble oppsamlet og koonsentrert under redusert trykk. Residuet ble utfelt med n-heksan, hvilket ga 540 mg 4-[4-(3-indolyl)-piperidinometyl]-2-(3-metyllureido)tiazol.

Smeltepunkt: 222-224°C (dekomp.) (omkrystallisert fra vann/-etanol).

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3350, 1715, 1680, 1550 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,2 (12H, m); 3,50 (2H, bred s); 6,50 (1H, m); 6,8-7,2 (2H, m); 7,05 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,08 (1H, s); 7,38 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 7,55 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 10,7 (1H, bred s)

Massespektrum m/e : 369 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{23}N_5OS$: C, 61,76; H, 6,27; N, 18,95

Funnet: C, 62,14; H, 6,16; N, 18,61.

EKSEMPEL 6

En blanding av 5,11 g 2-propionylamino-4-klormetyltiazol, 5 g 3-(4-piperidyl)indol, 2,31 g natriumhydrogenkarbonat og 25 ml N,N-dimetylformamid ble oppvarmet til 102-103°C med boblende nitrogengass og omrørt i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet ble konsentrert. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel, og kolonnen ble eluert med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v). Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert, og det ble tilsatt etanol. Oppløsningen ble konsentrert igjen, og residuet ble utgitt med diisopropyleter, hvilket ga 6,50 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol.

Smeltepunkt: 191,5-195°C.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3380, 1673, 1540, 1180, 738 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,07 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$); 1,2-3,8 (13H, m); 6,8-7,7 (6H, m); 10,66 (1H, bred s); 12,05 (1H, bred s).

Nedenstående forbindelser (Eksempel 7-51) ble oppnådd på samme måte som forbindelsene i Eksempel 1, 2, 3, 4, 5 og 6.

EKSEMPEL 7

2-acetylamino-4-[3-[4-(3-indolyl)piperidino]propyl]tiazol

Smeltepunkt: 168,5-170°C (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 3100, 1670, 1570, 1300, 985, 750 \text{ cm}^{-1}$.

165397

46

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-3,3 (15H, m); 2,12 (3H, s); 6,70 (1H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,70 (1H, bred s); 12,00 (1H, bred s)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{21}H_{26}N_4OS$: C, 65,94; H, 6,85; N, 14,65

Funnet: C, 65,76; H, 6,36; N, 14,46

EKSEMPEL 8

2-acetylamino-4-[4-(3-indolyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-ylmetyl]tiazol

Smeltepunkt: 217-219°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3150, 1653, 1310, 1125, 750 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,14 (3H, s); 2,4-3,5 (6H, m); 3,64 (2H, s); 6,10 (1H, bred s); 6,97 (1H, s); 6,9-8,1 (5H, m); 11,05 (1H, bred s); 12,00 (1H, bred s).

Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{20}N_4OS \cdot 1/3CHCl_3$: C, 59,20; H, 5,22; N, 14,28

Funnet: C, 58,80; H, 5,34; N, 14,02

EKSEMPEL 9

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-benzoylaminotiazol

Smeltepunkt; 104-106°C (omkrystallisert fra metanol)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3150, 1670, 1300, 1097, 995, 745, 705 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,4-3,3 (9H, m); 3,37 (2H, s); 6,78 (2H, s); 6,9-8,4 (12H; m).

Elementær analyse

Beregnet for $C_{24}H_{24}N_4OS \cdot C_2H_5OH$: C, 67,51; H, 6,54; N, 12,11

Funnet: C, 67,70; H, 6,42; N, 12,13

EKSEMPEL 10

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3,3-dimetylbutyrylamino)-tiazol

Smeltepunkt: 224,5-226°C

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,03 (9H, s); 2,33 (2H, s); 1,3-3,3 (9H, m); 3,53 (2H, s); 6,95 (1H, s); 7,0-7,8 (5H, m); 10,75 (1H, s); 12,03 (1H, s).

Elementær analyse

165397

47

Beregnet for $C_{23}H_{30}N_4OS$: C, 67,28; H, 7,36; N, 13,65
 Funnet: C, 67,58; H, 6,95; N, 13,54

EKSEMPEL 11

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-valerylaminotiazol

Smeltepunkt: 142-144°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3240, 1693, 1553, 1105, 745 cm^{-1} .

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 0,8-3,7 (18H, m); 3,55 (2H, s);
 6,92 (1H, s); 6,9-7,7 (5H, m); 10,73 (1H, s); 12,05 (1H, bred
 s).

Elementær analyse

Beregnet for $C_{22}H_{28}N_4OS \cdot C_2H_5OH$: C, 65,13; H, 7,74; N, 12,66
 Funnet: C, 64,60; H, 7,56; N, 12,63

EKSEMPEL 12

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-formylaminotiazol

Smeltepunkt: 217-221°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3460, 1690, 1562, 1280, 852, 755 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,8 (9H, m);
 3,51 (2H, s); 6,8-7,7 (6H, m); 8,45 (1H, s); 10,70 (1H, bred s);
 12,13 (1H, bred s).

Elementær analyse

Beregnet for $C_{18}H_{20}N_4OS$: C, 63,51; H, 5,92; N, 16,46
 Funnet: C, 63,54; H, 5,78; N, 16,31

EKSEMPEL 13

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-butyrylaminotiazol

Smeltepunkt: 163-165°C (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3200 (bred), 1690, 1555, 745 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 0,90 (3H, t,
 $J=7,5Hz$); 1,07 (3H, t, $J=7,5Hz$); 3,53 (2H, s); 4,33 (1H, bred s);
 6,92 (1H, s); 6,9-7,7 (5H, m); 10,71 (1H, s); 12,02 (1H, s).

Massespektrum m/e: 382 ($M^+ - C_2H_5OH$)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{21}H_{26}N_4OS \cdot C_2H_5OH$: C, 64,45; H, 7,52; N, 13,07
 Funnet: C, 64,19; H, 7,54; N, 13,07

165397

48

EKSEMPEL 14

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-fenylacetylaminotiazol

Smeltepunkt: 190-191°C (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 1660, 1555, 1545, 735 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 3,52 (2H, s); 3,74 (2H, s); 6,92 (1H, s); 7,31 (5H, s); 6,9-7,7 (5H, m); 10,71 (1H, s); 12,33 (1H, s).

Massespektrum m/e: 430 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{25}H_{26}N_4OS$: C, 69,74; H, 6,09; N, 13,01

Funnet: C, 69,48; H, 5,93; N, 13,16

EKSEMPEL 15

4-[4-(5-metoksy-3-indolyl)piperidinometyl]-2-acetylaminotiazol

Smeltepunkt: 123-133°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3420, 1690, 1570, 1290, 1220, 810 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-2,4 (4H, m); 2,11 (3H, s); 2,5-3,2 (5H, m); 3,34 (2H, s); 3,52 (2H, s); 3,74 (3H, s); 6,70 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$ og 9Hz); 6,90 (1H, s); 6,98 (1H, d, $J=3\text{Hz}$); 7,03 (1H, d, $J=3\text{Hz}$); 7,23 (1H, d, $J=9\text{Hz}$); 10,55 (1H, s); 12,05 (1H, s).

Massespektrum m/e: 384 ($M^+ - H_2O$)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{24}N_4O_2S \cdot H_2O$: C, 59,68; H, 6,51; N, 13,92

Funnet: C, 59,70; H, 6,61; N, 13,70

EKSEMPEL 16

4-[4-(1-fenyl-3-indolyl)piperidinometyl]-2-acetylaminotiazol

Smeltepunkt: 185-187°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400-3200$ (bred), 1690, 1500, 1265, 745 cm^{-1} .

NMR-spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,6-3,3 (9H, m); 2,23 (3H, s); 3,59 (2H, s); 6,77 (1H, s); 7,09 (1H, s); 7,45 (5H, s); 7,0-7,8 (4H, m); 10,0 (1H, bred s).

Massespektrum, m/e: 430 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{25}H_{26}N_4OS$: C, 69,74; H, 6,09; N, 13,01

Funnet.

C, 69,78; H, 5,92; N, 12,72

EKSEMPEL 17.

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-metylaminotiazol

Smeltepunkt: 145-147°C (omkrystallisert fra acetonitril)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3370, 3230, 1580, 990, 732 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,2 (9H, m); 2,86 (3H, s); 2,78 (1H, s); 3,39 (2H, s); 6,39 (1H, s); 6,7-7,8 (5H, s); 10,76 (1H, s)

Massespektrum m/e: 326 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{18}H_{22}N_4S$: C, 66,23; H, 6,79; N, 17,16

Funnet: C, 66,53; H, 6,78; N, 17,28

EKSEMPEL 18

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-etylaminotiazol

Smeltepunkt: 159-160°C (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3380, 3210, 1548, 1525, 740, 700 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,29 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$); 1,5-3,5 (12H, m); 3,40 (2H, s); 6,36 (1H, s); 6,8-7,8 (5H, m); 10,77 (1H, s).

Massespektrum m/e: 340 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{24}N_4S$: C, 67,02; H, 7,10; N, 16,45

Funnet: C, 67,28; H, 7,25; N, 16,75

EKSEMPEL 19

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-etoksykarbonylaminotiazol

Smeltepunkt: 85°C (dekomp.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3440, 1725, 1563, 1075, 740 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,27 (3H, t, $J=6,4\text{Hz}$); 1,5-3,5 (9H, m); 3,52 (2H, s); 4,23 (2H, q, $J=6,4\text{Hz}$); 6,94 (1H, s); 7,0-7,8 (5H, m); 10,75 (1H, s); 11,60 (1H, bred s).

Massespektrum m/e: 384 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{24}N_4O_2S \cdot 1/10CHCl_3$: C, 60,60; H, 6,13; N, 14,13

Funnet: C, 61,02; H, 6,10; N, 13,75

165397

50

EKSEMPEL 20

4-[4-(1-metyl-3-indolyl)piperidinometyl]-2-acetylaminotiazol

Smeltepunkt: 176-177°C (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3150, 1690, 1550, 1279, 743 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,7 (9H, m); 2,16 (3H, s); 3,55 (2H, s); 3,74 (3H, s); 6,8-7,8 (6H, m);

Massespektrum m/e: 368 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{24}N_4OS$: C, 65,19; H, 6,56; N, 15,20

Funnet: C, 65,24; H, 6,22; N, 15,08

EKSEMPEL 21

4-[4-(5-nitro-3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol

Smeltepunkt: 222-224°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3290, 1670, 1575, 1520, 1330, 1250, 1100, 735 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,10 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 2,40 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$); 1,4-3,5 (9H, m); 3,50 (2H, s); 6,85 (1H, s); 7,3-8,5 (4H, m); 11,48 (1H, bred s); 11,91 (1H, bred s)

Massespektrum m/e: 413 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{23}N_5O_3S \cdot 1/5C_2H_5OH$: C, 57,97; H, 5,73; N, 16,57

Funnet: C, 57,78; H, 5,49; N, 16,38

EKSEMPEL 22

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-[(2R)-2-acetoksypropionyl-amino]tiazol

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3430, 1744, 1692, 1550, 1463 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,55 (3H, d, $J=6,9\text{Hz}$); 1,6-3,3 (9H, m); 2,17 (3H, s); 3,55 (2H, s); 5,38 (1H, q, $J=6,9\text{Hz}$); 6,8-8,1 (8H, m)

$[\alpha]_D^{24,5} = 12,0^\circ$ ($c = 0,1$ i DMF)

Massespektrum m/e: 426 (M^+)

EKSEMPEL 23

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-[(2S)-2-acetoksypropionyl-amino]tiazol

165397

51

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3430, 1744, 1692, 1550, 1463 \text{ cm}^{-1}$

EKSEMPEL 24

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-metoksypropionylamino)-
tiazol

Smeltepunkt: 157-158°C (omkrystallisert fra metanol)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1696, 1554, 1106, 740 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,5 (9H, m);
2,65 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 3,23 (3H, s); 3,52 (2H, s); 3,63 (2H, t,
 $J=6,0\text{Hz}$); 6,8-7,6 (6H, m), 10,7 (1H, s), 12,06 (1H, s)

Massespektrum m/e: 398 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{21}H_{26}N_4O_2S$: C, 63,29; H, 6,58; N, 14,06

Funnet: C, 63,78; H, 6,64; N, 14,17

EKSEMPEL 25

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-acetoksypropionylamino)-
tiazol

Smeltepunkt: 73-75°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3610, 3430, 1714, 1680, 1565 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-2,4 (6H, m);
2,0 (3H, s); 2,76 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 2,6-3,25 (3H, m); 3,54 (2H,
s); 4,28 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 6,95 (1H, s); 7,06 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$);
6,8-7,15 (2H, m); 7,33 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 7,51 (1H, dd,
 $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 10,71 (1H, bred); 12,17 (1H, bred).

Elementær analyse

Beregnet for $C_{22}H_{26}N_4O_3S \cdot 2H_2O$: C, 57,12; H, 6,54; N, 12,11

Funnet: C, 57,38; H, 6,57; N, 12,07

EKSEMPEL 26

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-metoksykarbonylpropionyl-
amino)tiazol

Smeltepunkt: 101-107°C (omkrystallisert fra vann/etanol)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3410, 1735, 1695, 1585 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-2,4 (7H, m);
2,8-3,15 (2H, m); 2,69 (4H, s); 3,54 (2H, s); 3,62 (3H, s); 6,93
(1H, s), 6,8-7,2 (2H, m); 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,34 (1H, dd,

165397

52

J=2,0Hz og 7,0Hz); 7,53 (1H, dd, J=2,0Hz og 7,0Hz); 10,71 (1H, bred); 12,1 (1H, bred)

Massespektrum m/e: 426 (M^+), 394

Elementær analyse

Beregnet for $C_{22}H_{26}N_4O_3S \cdot H_2O$: C, 59,44; H, 6,35; N, 12,60

Funnet: C, 59,84; H, 6,43; N, 12,62

EKSEMPEL 27

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(N-metyl-N-propionylamino)-tiazol

Smeltepunkt: 167-167,5°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3150, 1670, 1490, 1123, 735 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,10 (3H, t, J=7,5Hz); 1,4-3,4 (9H, m); 2,69 (2H, q, J=7,5Hz); 3,56 (2H, s); 3,63 (3H, s); 6,8-7,7 (6H, m); 10,70 (1H, s).

Massespektrum m/e: 382 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{21}H_{26}N_4OS$: C, 65,94; H, 6,85; N, 14,65

Funnet: C, 66,44; H, 6,92; N, 14,74

EKSEMPEL 28

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-acetyl-amino-5-klørtiazol

Smeltepunkt: 145°C (dekomp.) (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3440, 1685, 1574, 1300, 740 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-3,6 (9H, m); 2,13 (3H, s); 3,55 (2H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,77 (1H, s).

Massespektrum m/e: 390 ($M^+ + 2$), 388 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{21}ClN_4OS \cdot H_2O \cdot 1/2C_2H_5OH$: C, 56,07; H, 5,78; N, 13,62

Funnet: C, 56,43; H, 5,60;

N, 13,96

EKSEMPEL 29

2-amino-4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]tiazol

Smeltepunkt: 195-198°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3300, 1380, 1330, 1092, 980, 735 cm^{-1}

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,4-3,4 (1H, m); 6,30 (1H, s); 6,77 (2H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,7 (1H, s).

EKSEMPEL 30

2-amino-4-[2-[4-(3-indolyl)piperidino]etyl]tiazol

Smeltepunkt: 173,5-176°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3425, 3250, 1615, 1505, 1340, 1120, 750 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-3,3 (13H, m); 6,15 (1H, s); 6,74 (2H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,70 (1H, bred s)

EKSEMPEL 31

4-[3-[4-(3-indolyl)piperidino]propyl]-2-amino-tiazol

Smeltepunkt: 108-109°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3450, 3100, 1635, 1530 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,0 (15H, m); 6,03 (1H, s); 6,68 (2H, s); 6,9-7,5 (5H, m)

EKSEMPEL 32

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-mesylaminotiazol

Smeltepunkt: 215-217°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3310, 1380, 1260, 1116, 967, 743 cm^{-1} .

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,3 (9H, m); 2,80 (3H, s); 3,50 (2H, s); 6,68 (1H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,72 (1H, s).

EKSEMPEL 33

4-[2-[4-(3-indolyl)piperidino]etyl]-2-mesylaminotiazol

Smeltepunkt: 141-144°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 1120, 1100, 968, 740 cm^{-1} .

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,4 (13H, m); 2,80 (3H, s); 6,41 (1H, s); 6,8-7,8 (5H, m); 10,70 (1H, bred s).

EKSEMPEL 34

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-isobutyrylamino-tiazol

Smeltepunkt: 183-187°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3280, 3100, 1533, 1100, 758 cm^{-1} .

165397

54

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,14 (6H, d); 1,2-3,7 (12H, m); 6,8-7,7 (6H, m); 10,70 (1H, bred s); 12,05 (1H, bred s)

EKSEMPEL 35

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-etylsulfonylaminotiazol

Smeltepunkt: 181-186°C (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3270, 1465, 1110, 1017, 738 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,22 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$); 1,5-3,7 (11H, m); 3,47 (2H, s); 6,57 (1H, s); 6,9-7,8 (5H, m); 9,46 (1H; bred s); 10,78 (1H, s).

EKSEMPEL 36

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-isopropylsulfonylaminotiazol-hydroklorid

Smeltepunkt: 230-238°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3365, 1540, 1460, 1118, 883, 740 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,24 (6H, d, $J=4,2\text{Hz}$); 1,8-3,7 (12H, m); 4,27 (2H, s); 6,8-7,0 (6H, m).

EKSEMPEL 37

4-[2-[4-(3-indolyl)piperidino]etyl]-2-etylsulfonylaminotiazol-hydroklorid

Smeltepunkt: 222-228°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3250, 2650, 1544, 1293, 1117, 890, 743 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,22 (3H, t, $J=7,8\text{Hz}$); 1,8-4,0 (17H, m); 6,40 (1H, s); 6,7-7,8 (5H, m); 10,75 (1H; bred s)

EKSEMPEL 38

4-[3-[4-(3-indolyl)piperidino]propyl]-2-mesylaminotiazol

Smeltepunkt: 210-214°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3350, 1535 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,3 (15H, m); 2,72 (3H, s); 5,80 (1H, bred s); 6,25 (1H, s); 6,9-7,5 (5H, m); 10,7 (1H, bred s)

EKSEMPEL 39

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(2-acetoksyacetylamino)thiazol

Smeltepunkt: 140-144°C.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3410, 1750, 1705, 1585 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-2,4 (5H, m); 2,13 (3H, s); 2,6-3,9 (4H, m); 3,54 (2H, bred s); 4,75 (2H, bred s); 6,8-7,2 (2H, m); 7,0 (1H, s); 7,08 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H; dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$).

EKSEMPEL 40

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(2-metoksyacetylamino)thiazol-hydroklorid

Smeltepunkt: 190-205°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 2650, 2550, 1695, 1550 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,08 (3H, s); 4,20 (2H, s); 4,33 (2H, bred s); 1,9-3,8 (9H, m); 6,8-7,8 (6H, m); 10,88 (1H, bred s); 12,15 (1H, bred s)

EKSEMPEL 41

4-[4-(5-amino-3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol

Smeltepunkt: 115-118°C (dekomp.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 3300, 3200, 1685, 1555, 1350, 1330, 1275, 1200 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,05 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$); 2,41 (2H, q, $J=7\text{Hz}$); 1,3-3,6 (9H, m); 3,50 (2H, s); 4,30 (2H, bred s); 6,3-7,0 (5H, m); 10,10 (1H, bred s); 11,88 (1H, bred s)

EKSEMPEL 42

4-[4-(5-acetylamino-3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylamino-thiazol

Smeltepunkt: 263-267°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3370, 1680, 1650, 1590, 1560 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,08 (3H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 2,0 (3H, s); 2,35 (2H, q, $J=9,0\text{Hz}$); 1,4-3,2 (9H, m); 3,48 (2H, s); 6,8-9,56 (5H, m); 10,55 (1H, bred s); 11,93 (1H, bred s).

165397

56

EKSEMPEL 43

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(D-laktoylamino)thiazol

Smeltepunkt: 213-216,5°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3360, 3190, 1663, 1570, 1138 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,27 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$); 1,4-3,6 (9H, m); 3,52 (2H, s); 4,30 (1H; q, $J=6,6\text{Hz}$); 5,6 (1H, bred s); 6,8-7,7 (6H, m); 10,68 (1H, s); 11,50 (1H, bred s).

$[\alpha]_D^{24,5} = 5^\circ$ (c = 0,1 i DMF)

EKSEMPEL 44

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(L-laktoyl-amino)thiazol

Smeltepunkt: 212-216°C

$[\alpha]_D^{24,5} = -5^\circ$ (c = 0,1 i DMF)

EKSEMPEL 45

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-glykoloylamino-thiazol

Smeltepunkt: 185-188°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 1680, 1530 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-3,4 (9H, m); 3,51 (2H, s); 4,10 (2H, s); 6,8-7,2 (2H, m); 6,96 (1H, s); 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 7,58 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 10,65 (1H, bred s).

EKSEMPEL 46

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-trifluoracetylaminotiazol

Smeltepunkt: 244-247°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3340, 1594, 1238, 890 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,60-3,8 (10H, m); 4,20 (2H, s); 6,8-7,9 (6H; m); 10,83 (1H, s).

EKSEMPEL 47

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-akryloylaminotiazol

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300$ (bred), 1670, 1630, 1555 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-2,4 (4H, m); 2,8-3,1 (2H, m); 3,2-3,4 (3H, m); 3,57 (2H, s); 5,87 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$ og $4,0\text{Hz}$); 6,45 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$); 6,47 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$); 6,8-7,15 (2H, m); 7,0 (1H, s); 7,08 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H,

dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 7,53 (1H, dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 10,7 (1H, bred s); 12,3 (1H, bred)

EKSEMPEL 48

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-krotonoylaminotiazol

Smeltepunkt: $115-118^{\circ}\text{C}$

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 1690, 1650, 1550 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-2,35 (7H, m); 1,87 (3H, d, $J=6,0\text{Hz}$); 2,8-3,1 (2H, m); 3,52 (2H, s); 6,16 (1H, dd, $J=1,0\text{Hz}$ og $15,0\text{Hz}$); 6,8-7,2 (5H, m); 7,31 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 7,51 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 10,69 (1H, bred s); 12,10 (1H, bred s)

EKSEMPEL 49

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-karboksypropionylamino)-tiazol

Smeltepunkt: $165-175^{\circ}\text{C}$ (dekom.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3150$ (bred), 2550 (bred), $1680, 1550 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-2,4 (7H, m); 2,60 (4H, m); 2,8-3,2 (2H, m); 3,55 (2H, s); 6,93 (1H, s); 6,85-7,20 (2H, m); 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,33 (1H, dd, $J=3,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 7,53 (1H, dd, $J=3,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 10,73 (1H, bred); 12,2 (1H, bred).

EKSEMPEL 50

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-hydroksypropionylamino)-tiazol

Smeltepunkt: $212-218^{\circ}\text{C}$ (dekom.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1650, 1550 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-2,3 (6H, m); 2,55 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 2,6-3,1 (3H, m); 3,51 (2H, s); 3,70 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 4,6 (1H bred); 6,90 (1H, s); 7,05 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 6,8-7,1 (2H, m); 7,30 (1H, dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 7,49 (1H, dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 10,67 (1H, bred); 11,9 (1H, bred)

165397

58

EKSEMPEL 51

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-morfolinopropionylamino)-
tiazol-dihydroklorid

Smeltepunkt: 190-196°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3450, 3150, 2650, 1690, 1545 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 3,92 (4H, m); 4,32 (2H, bred); 6,86-7,16 (2H, m); 7,08 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $8,0\text{Hz}$); 7,59 (1H, s); 7,66 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $8,0\text{Hz}$); 10,9 (1H, bred); 10,15 (1H, bred); 10,6 (1H, bred); 12,54 (1H, bred)

EKSEMPEL 52

1,2 g 2-acetyl-amino-4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]tiazol i en blanding av 3 ml etanol og 9 ml 10% saltsyre ble omrørt ved 80°C i 2,5 timer. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Til residuet ble dråpevis og under isavkjøling tilsatt 12 ml 10% vandig natriumhydroksydoppløsning. De resulterende krystaller ble oppsamlet, vasket med vann, tørket og omkrystallisert fra etanol, hvilket ga 410 mg 2-amino-4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-tiazol.

Smeltepunkt: 195-198°C.

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300, 1380, 1330, 1092, 980, 735 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-3,4 (11H, m); 6,30 (1H, s); 6,77 (2H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,7 (1H, s).

Elementær analyse

Beregnet for $C_{17}H_{20}N_4S$: C, 65,35; H, 6,45; N, 17,93

Funnet: C, 65,46; H, 6,42; N, 17,55

Nedenstående forbindelser (Eksempel 53 og 54) ble fremstilt på samme måte som forbindelsen i Eksempel 52.

EKSEMPEL 53

2-amino-4-[2-[4-(3-indolyl)piperidino]etyl]tiazol

Smeltepunkt: 173,5-176,0°C (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3425, 3250, 1615, 1505, 1340, 1120, 750 \text{ cm}^{-1}$.

165397

59

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-3,3 (13H, m); 6,15 (1H, s); 6,74 (2H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,70 (1H, bred s).

Massespektrum m/e: 326 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{18}H_{22}N_4S$: C, 66,23; H, 6,79; N, 17,16

Funnet: C, 66,03; H, 6,67; N, 16,79

EKSEMPEL 54

4-[3-[4-(3-indolyl)piperidino]propyl]-2-aminotiazol

Smeltepunkt: 108-109°C (omkrystallisert fra 60% etanol)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3450, 3100, 1635, 1530 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,0 (15H, m);

6,03 (1H, s); 6,68 (2H, s); 6,9-7,5 (5H, m)

Massespektrum m/e: 340 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{24}N_4S \cdot C_2H_5OH$: C, 65,25; H, 7,82; N, 14,49

Funnet: C, 64,90; H, 7,56; N, 14,40

EKSEMPEL 55

Til en oppløsning av 1,73 g 2-amino-4-[4-(3-indolyl)-piperidinometyl]tiazol, 3,1 ml trietylamin og 15 ml N,N-dimetylformamid ble dråpevis satt en oppløsning av 0,86 ml mesylklorid i 1 ml metylenklorid ved 5-7°C under omrøring. Blandingen ble ytterligere omrørt i 2 timer ved denne temperatur, hvorefter en oppløsning av 0,34 ml mesylklorid i 0,5 ml metylenklorid ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble ytterligere omrørt ved denne temperatur i 1,5 timer. Etter tilsetning av 50 ml vann ble reaksjonsblandingen ekstrahert med en blanding av kloroform og metanol (60 ml, 10:1 v/v) to ganger. Ekstrakten ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble oppløst i 40 ml tetrahydrofuran og det ble deretter gradvis tilsatt 20 ml 10% vandig natriumhydroksydoopløsning. Blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble deretter innstilt på pH 7,0 med fortynnet saltsyre og ekstrahert med en blanding av kloroform og metanol (100 ml, 10:1 v/v). Den organiske fase ble separert, vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble avdestillert

165397

60

under redusert trykk og residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel etterfulgt av eluering med en blanding av kloroform og metanol (10:1, v/v). Eluatet ga 480 mg 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-mesylaminotiazol.

Smeltepunkt: 215-217°C (omkrystallisert fra kloroform/metanol (20:1) v/v)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3310, 1380, 1260, 1116, 967, 743 \text{ cm}^{-1}$.

Massespektrum: 390 (M^+)

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,3 (9H, m); 2,80 (3H, s); 3,50 (2H, s); 6,68 (1H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,72 (1H, s);

Elementær analyse

Beregnet for $C_{18}H_{22}N_4O_2S_2$: C, 55,36; H, 5,68; N, 14,35

Funnet: C, 55,13; H, 5,48; N, 14,03

EKSEMPEL 56

Til en blanding av 1,5 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-aminotiazol, 2,68 ml trietylamin og 15 ml N,N-dimetylformamid ble dråpevis satt en oppløsning av 0,63 ml propionylklorid i 1,2 ml metylenklorid i løpet av 10 minutter og under isavkjøling og blandingen ble omrørt i 4,5 timer. Reaksjonsblanding ble oppløst i en blanding av kloroform og metanol (100 ml, 10:1 v/v) og oppløsningen ble vasket suksessivt med 3 x 50 ml vann og 50 ml saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble avdampet og residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel og kolonnen ble eluert med en blanding av kloroform og metanol (30:1-15:1 v/v). Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelse ble kombinert og konsentrert, hvilket ga et residuum som ble omkrystallisert fra etanol, hvilket ga 0,72 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol.

Smeltepunkt: 191,5-195°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3380, 1673, 1540, 1180, 738 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,07 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$); 1,2-3,8 (13H, m); 6,8-7,7 (6H, m); 10,66 (1H, bred s); 12,05 (1H, bred s)

Massespektrum : 368 (M^+)

Elementær analyse

165397

61

Beregnet for $C_{20}H_{24}N_4OS \cdot 1/2C_2H_5OH$: C, 64,42; H, 6,95; N, 14,31
 Funnet: C, 64,62; H, 6,66; N, 14,63

EKSEMPEL 57

Til en blanding av 3,0 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-aminotiazol, 5,4 ml trietylamin og 30 ml N,N-dimetylformamid ble dråpevis satt en oppløsning av 2,18 ml syklopropylkarbonyl-klorid i 2,5 ml metylenklorid i løpet av 30 minutter ved 0°C i en strøm av nitrogengass og under omrøring. Etter at reaksjonen var løpt til ende, ble reaksjonsblandingen filtrert og filtratet ble konsentrert. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (20:1 v/v), hvilket ga 2,9 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-syklopropylkarbonylaminotiazol.

Smeltepunkt: 120-132°C (omkrystallisert fra etanol/vann (1:1 v/v))

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3560, 3420, 1673, 1550, 1270, 1190, 1000 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 0,6-1,3 (4H, m); 1,5-3,7 (10H, m); 3,57 (2H, s); 6,8-7,8 (6H, m); 10,90 (1H, s); 12,27 (1H, s).

EKSEMPEL 58

Til en blanding av 1,24 g 2-amino-4-[2-[4-(3-indolyl)-piperidino]etyl]tiazol og 2,1 ml trietylamin i 10 ml N,N-dimetylformamid ble langsomt satt en oppløsning av 0,6 ml mesylklorid i 2 ml metylenklorid ved 0-5°C, og blandingen ble omrørt i 1,5 timer. 0,3 ml mesylklorid ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 2 timer.

Deretter ble den i Eksempel 55 beskrevne fremgangsmåte fulgt, hvilket ga 0,13 g 4-[2-[4-(3-indolyl)piperidino]etyl]-2-mesylaminotiazol.

Smeltepunkt: 141-144°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 1120, 1100, 968, 740 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,4 (13H, m); 2,80 (3H, s); 6,41 (1H, s); 6,8-7,8 (5H, m); 10,70 (1H, bred s)
 Massespektrum: 404 (M^+)

165397

62

Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot 1/4CHCl_3$: C, 53,23; H, 5,57; N, 12,89
Funnet: C, 52,95; H, 5,65; N, 12,69

EKSEMPEL 59

Til en blanding av 2 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-aminotiazol, 0,98 ml trietylamin og 20 ml N,N-dimetylformamid ble ved 1-3°C satt 0,99 ml trifluoreddikanhydrid i løpet av 25 minutter, og blandingen ble omrørt i 30 minutter. 0,18 ml trietylamin og 0,27 ml trifluoreddikanhydrid ble tilsatt og blandingen ble omrørt i 35 minutter. Ytterligere 0,27 ml trietylamin og 0,27 ml trifluoreddikanhydrid ble tilsatt, og blandingen ble omrørt i 1,5 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v), hvilket ga 0,46 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-trifluoracetylaminotiazol.

Smeltepunkt: 244-247°C (omkrystallisert fra N,N-dimetylformamid)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3340, 1594, 1238, 890 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,60-3,8 (10H, m); 4,20 (2H, s); 6,8-7,9 (6H, m); 10,83 (1H, s).

Massespektrum m/e: 408 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{19}F_3N_4OS$: C, 55,87; H, 4,69; N, 13,72

Funnet: C, 56,10; H, 4,69; N, 13,95

EKSEMPEL 60

Til en blanding av 1 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-aminotiazol, 1,3 g trietylamin og 10 ml N,N-dimetylformamid ble dråpevis satt en oppløsning av 0,87 g 2-acetoksyacetylklorid i 1 ml metylenklorid i en nitrogengass-strøm under isavkjøling og omrøring i 20 minutter. Etter 3 timer ble reaksjonsblanding filtrert og residuet på filterpapiret ble vasket med 10 ml N,N-dimetylformamid. Filtratet og vaskevæskene ble kombinert og konsentrert under redusert trykk for å fjerne oppløsningsmidlet. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel og eluering ble utført med en blanding av kloroform og metanol (20:1 v/v). Fraksjonene inneholdende den ønskede forbindelse ble

oppsamlet og konsentrert under redusert trykk og residuet ble omkrystallisert fra en blanding av vann og etanol, hvilket ga 0,23 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(2-acetoksyacetyl-amino)thiazol.

Smeltepunkt: 140-144°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3410, 1750, 1705, 1585 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-2,4 (5H, m); 2,13 (3H, s); 2,6-3,9 (4H, m); 3,54 (2H, bred s); 4,75 (2H, bred s); 6,8-7,2 (2H, m); 7,0 (1H, s); 7,08 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 7,55 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$)

Massespektrum m/e: 412 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{22}H_{24}N_4O_3S \cdot H_2O$: C, 58,58; H, 6,09; N, 13,01

Funnet: C, 58,71; H, 6,21; N, 12,90

EKSEMPEL 61

1,5 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-aminothiazol ble oppløst i 15 ml N,N-dimetylformamid og 2,69 ml trietylamin ble tilsatt. En oppløsning av 3-metoksykarbonylpropionylklorid i metylenklorid ble satt til blandingen ved 0°C under omrøring inntil utgangsforbindelsen var forsvunnet. Reaksjonsblanding ble filtrert og filtratet ble konsentrert. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v), hvilket ga 1,35 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-metoksykarbonylpropionyl)-imino)-3-(metoksykarbonylpropionyl)thiazolin.

Smeltepunkt: 171-173°C (omkrystallisert fra etanol/vann)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3150, 1745, 1680 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-2,4 (6H, m); 2,50 (4H, s); 2,67 (4H, s); 2,7-3,1 (3H, m); 3,54 (2H, s); 3,60 (6H, s); 6,93 (1H, s); 7,08 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 6,9-7,15 (2H, m); 7,33 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 7,52 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 10,7 (1H bred)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{27}H_{32}N_4O_6S \cdot H_2O$: C, 58,05; H, 6,13; N, 10,03

Funnet: C, 58,16; H, 6,02; N, 10,15

Til 700 mg 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-metoksykarbonylpropionylimino)-3-(3-metoksykarbonylpropionyl)thiazolin

165397

64

ble satt 25 ml etanol og 3,2 ml 1N vandig natriumhydroksydopp-løsning og blandingen ble oppvarmet ved 50°C i 6,5 timer. Til reaksjonsblandingen ble satt 3,2 ml 1N saltsyre og oppløsningsmidlet ble avdampet. Etter at residuet var omkrystallisert fra en blanding av etanol og vann, ble krystallene oppsamlet ved filtrering og vasket med vann, hvilket ga 280 mg 4-[4-(3-indol-yl)piperidinometyl]-2-(3-karboksypropionylamino)thiazol.

Smeltepunkt: 165-175°C (decomp.)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3150 (bred), 2550 (bred), 1680, 1550 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-2,4 (7H, m); 2,60 (4H, m); 2,8-3,2 (2H, m); 3,55 (2H, s); 6,93 (1H, s); 6,85-7,20 (2H, m); 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,33 (1H, dd, $J=3,0\text{Hz}$ og 7,0Hz); 7,53 (1H, dd, $J=3,0\text{Hz}$ og 7,0Hz); 10,73 (1H, bred); 12,2 (1H, bred)

Massespektrum m/e: 394 (M^+ -18), 312

Elementær analyse

Beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 58,58; H, 5,62; N, 13,01

Funnet: C, 58,32; H, 5,87; N, 12,91

Nedenstående forbindelser (Eksempel 62-100) ble oppnådd på samme måte som Eksempel 55, 56, 57, 58, 59, 60 og 61.

EKSEMPEL 62

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-isobutyrylaminothiazol

Smeltepunkt: 183-187°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3280, 3100, 1533, 1100, 758 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,14 (6H, d); 1,2-3,7 (12H, m); 6,8-7,7 (6H, m); 10,70 (1H, bred s); 12,05 (1H, bred s).

Massespektrum m/e: 382 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 1/2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$: C, 65,16; H, 7,21; N, 13,81

Funnet: C, 65,31; H, 7,15; N, 13,75

EKSEMPEL 63

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-etylsulfonylaminothiazol

Smeltepunkt: 181-186°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3270, 1465, 1110, 1017, 738 cm^{-1} .

165397

65

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,22 (3H, t, $J=7,6\text{Hz}$); 1,5-3,7 (11H, m); 3,47 (2H, s); 6,57 (1H, s); 6,9-7,8 (5H, m); 9,46 (1H, bred s); 10,78 (1H, s).

Massespektrum m/e : 404 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{24}N_4O_2S_2$: C, 56,41; H, 5,98; N, 13,85

Funnet: C, 56,13; H, 5,93; N, 13,52

EKSEMPEL 64

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-isopropylsulfonylaminotiazol
og dets hydroklorid

Nedenstående fysiske data gjelder for hydrokloridet.

Smeltepunkt: 230-238°C (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3365, 1540, 1460, 1118, 883,
740 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,24 (6H, di, $J=4,2\text{Hz}$); 1,8-3,7 (12H, m); 4,27 (2H, s); 6,8-7,0 (6H, m).

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{26}N_4O_2S_2 \cdot HCl \cdot 7/10\text{EtOH}$: C, 52,75; H, 6,45;
N, 11,50.

Funnet: C, 52,52; H, 6,17;

N, 11,81

EKSEMPEL 65

4-[2-[4-(3-indolyl)piperidino]etyl]-2-ethylsulfonylaminotiazol
og dets hydroklorid

Nedenstående fysiske data gjelder for hydrokloridet.

Smeltepunkt: 222-228°C (omkrystallisert fra 70% etanol)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3250, 2650, 1544, 1293, 1117, 890,
743 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,22 (3H, t, $J=7,8\text{Hz}$); 1,8-4,0 (17H, m); 6,40 (1H, s); 6,7-7,8 (5H, m); 10,75 (1H, bred s)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{26}N_4O_2S_2 \cdot HCl$: C, 52,79; H, 5,98; N, 12,31

Funnet: C, 52,66; H, 5,70; N, 12,25

165397

66

EKSEMPEL 66

4-[3-[4-(3-indolyl)piperidino]propyl]-2-mesylaminotiazol og dets hydroklorid

Smeltepunkt: 210-214°C (omkrystallisert fra etanol/vann)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3350, 1535 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,3 (15H, m); 2,72 (3H, s); 5,80 (1H, bred s); 6,25 (1H, s); 6,9-7,5 (5H, m); 10,7 (1H, bred s).

Massespektrum m/e: 418 (M^+), 339

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{26}N_4O_2S_2$: C, 57,39; H, 6,26; N, 13,39

Funnet: C, 56,99; H, 6,21; N, 12,23

EKSEMPEL 67

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(2-metoksyacetylaminotiazol og dets hydroklorid

Nedenstående fysiske data gjelder for hydrokloridet.

Smeltepunkt: 190-205°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 2650, 2550, 1695, 1550 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,08 (3H, s); 4,20 (2H, s); 4,33 (2H, bred s); 1,9-3,8 (9H, m); 6,8-7,8 (6H, m); 10,88 (1H, bred s); 12,15 (1H, bred s).

Massespektrum m/e: 384 (M^+), 266, 199

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{24}N_4O_2S \cdot HCl \cdot 1/3CH_3COCH_3$: C, 57,28; H, 6,18

N, 12,72;

Funnet:

C, 56,75; H, 5,96;

N, 12,45

EKSEMPEL 68

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-akryloylaminotiazol

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3300$ (bred), 1670, 1630, 1555 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-2,4 (4H, m); 2,8-3,1 (2H, m); 3,2-3,4 (3H, m); 3,57 (2H, s); 5,87 (1H; dd, $J=8,0\text{Hz}$ og $4,0\text{Hz}$); 6,45 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$); 6,47 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$); 6,8-7,15 (2H, m); 7,0 (1H, s); 7,08 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H, dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 7,53 (1H; dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 10,7 (1H, bred s); 12,3 (1H, bred)

Massespektrum m/e: 366 (M^+), 199, 167

EKSEMPEL 69

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-krotonoylaminotiazol

Smeltepunkt: 115-118°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 1690, 1650, 1550 \text{ cm}^{-1}$.

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-2,35 (7H, m); 1,87 (3H, d, $J=6,0\text{Hz}$); 2,8-3,1 (2H, m); 3,52 (2H, s); 6,16 (1H, dd, $J=1,0\text{Hz}$ og 15,0Hz); 6,8-7,2 (5H, m); 7,31 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$ og 2,0Hz); 7,51 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$ og 2,0Hz); 10,69 (1H, bred s); 12,10 (1H, bred s).

Massespektrum m/e: 380 (M^+), 262, 199

Elementær analyse

Beregnet for $C_{21}H_{24}N_4OS \cdot EtOH$: C, 64,76; H, 7,08; N, 13,13

Fundet: C, 64,99; H, 6,89; N, 13,27

EKSEMPEL 70

2-acetylamin-4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]tiazol

Smeltepunkt: 204-207°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 3165, 1686, 1263, 1004, 758, 747 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,32 (3H, s); 1,4-3,2 (9H, m); 3,52 (2H, s); 6,8-7,65 (6H, m); 10,70 (1H, s); 12,08 (1H, s).

EKSEMPEL 71

2-acetylamin-4-[2-[4-(3-indolyl)piperidino]etyl]tiazol

Smeltepunkt: 203-204°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3275, 1663, 1560, 1305, 1106, 740 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,13 (3H, s); 1,4-3,4 (13H, m); 6,80 (1H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,79 (1H, s); 12,03 (1H, bred s).

EKSEMPEL 72

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-pivaloylaminotiazol

Smeltepunkt: 93-96°C

165397

68

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3235, 1684, 1165, 1148, 1045, 750 cm^{-1}

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,33 (9H, s); 1,5-3,4 (9H, m); 3,56 (2H, s); 6,73 (1H, s); 6,9-7,8 (5H, m); 8,10 (1H, bred s); 9,00 (1H, bred s).

EKSEMPEL 73

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-metyllureido)thiazol

Smeltepunkt: 222-224°C (dekomp.)

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3550, 1715, 1680, 1550 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,2 (12H, m); 3,50 (2H, bred s); 6,50 (1H, m); 6,8-7,2 (2H, m); 7,05 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,08 (1H, s); 7,38 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og 7,0Hz); 7,55 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og 7,0Hz); 10,7 (1H, bred s).

EKSEMPEL 74

2-acetyl-amino-4-[3-[4-(3-indolyl)piperidino]propyl]thiazol

Smeltepunkt: 168,5-170°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3300, 3100, 1670, 1570, 1300, 985, 750 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-3,3 (15H, m); 2,12 (3H, s); 6,70 (1H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,70 (1H, bred s); 12,00 (1H, bred s).

EKSEMPEL 75

2-acetyl-amino-4-[4-(3-indolyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-ylmetyl]thiazol

Smeltepunkt: 217-219°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3150, 1653, 1310, 1125, 750 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 2,14 (3H, s); 2,4-3,5 (6H, m); 3,64 (2H, s); 6,10 (1H, bred s); 6,97 (1H, s); 6,9-8,1 (5H, m); 11,05 (1H, bred s); 12,00 (1H, bred s).

EKSEMPEL 76

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-benzoylaminothiazol

Smeltepunkt: 104-106°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3150, 1670, 1300, 1097, 995, 745, 705 cm^{-1} .

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,4-3,3 (9H, m); 3,37 (2H, s); 6,78 (2H, s); 6,9-8,4 (12H, m)

EKSEMPEL 77

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3,3-dimetylbutyrylamino)-tiazol

Smeltepunkt: 224,5-226°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3390, 3248, 1650, 1548, 1327, 740 cm^{-1} .

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,03 (9H, s); 2,33 (2H, s); 1,3-3,3 (9H, m); 3,53 (2H, s); 6,95 (1H, s); 7,0-7,8 (5H, m); 10,75 (1H, s); 12,03 (1H, s).

EKSEMPEL 78

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-valerylamino-tiazol

Smeltepunkt: 142-144°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3240, 1693, 1553, 1105, 745 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 0,8-3,7 (18H, m); 3,55 (2H, s); 6,92 (1H, s); 6,9-7,7 (5H, m); 10,73 (1H, s); 12,05 (1H, bred s).

EKSEMPEL 79

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-formylaminotiazol

Smeltepunkt: 217-221°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3460, 1690, 1562, 1280, 852, 755 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,8 (9H, m); 3,51 (2H, s); 6,8-7,7 (6H, m); 8,45 (1H, s); 10,70 (1H, bred s); 12,13 (1H, bred s)

EKSEMPEL 80

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-butyrylamino-tiazol

Smeltepunkt: 163-165°C

IR-spektrum (Nujol): ν_{maks} = 3200 (bred), 1690, 1555, 745 cm^{-1}

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 0,90 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,07 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 3,53 (2H, s); 4,33 (1H, bred s); 6,92 (1H, s); 6,9-7,7 (5H, m); 10,71 (1H, s); 12,02 (1H, s).

165397

70

EKSEMPEL 81

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-fenylacetylaminotiazol

Smeltepunkt: 190-191°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 1660, 1555, 1545, 735 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 3,52 (2H, s); 3,74 (2H, s); 6,92 (1H, s); 7,31 (5H, s); 6,9-7,7 (5H, m); 10,71 (1H, s); 12,33 (1H, s).

EKSEMPEL 82

4-[4-(5-metoksy-3-indolyl)piperidinometyl]-2-acetylaminotiazol

Smeltepunkt: 123-133°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3420, 1690, 1570, 1290, 810 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-2,4 (4H, m); 2,11 (3H, s); 2,5-3,2 (5H, m); 3,34 (2H, s); 3,52 (2H, s); 3,74 (3H, s); 6,70 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$ og 9Hz); 6,90 (1H, s); 6,98 (1H, d, $J=3\text{Hz}$); 7,03 (1H, d, $J=3\text{Hz}$); 7,23 (1H, d, $J=9\text{Hz}$); 10,55 (1H, s); 12,05 (1H, s).

EKSEMPEL 83

4-[4-(1-fenyl-3-indolyl)piperidinometyl]-2-acetylaminotiazol

Smeltepunkt: 185-187°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400-3200$ (bred), 1690, 1500, 1265, 745 cm^{-1}

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,6-3,3 (9H, m); 2,23 (3H, s); 3,59 (2H, s); 6,77 (1H, s); 7,09 (1H, s); 7,45 (5H, s); 7,0-7,8 (4H, m); 10,0 (1H, bred s).

EKSEMPEL 84

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-etoksy-karbonylaminotiazol

Smeltepunkt: 85°C (dekomp.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 1725, 1563, 1075, 740 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,27 (3H, t, $J=6,4\text{Hz}$); 1,5-3,5 (9H, m); 3,52 (2H, s); 4,23 (2H, q, $J=6,4\text{Hz}$); 6,94 (1H, s); 7,0-7,8 (5H, m); 10,75 (1H, s); 11,60 (1H, bred s).

EKSEMPEL 85

4-[4-(1-metyl-3-indolyl)piperidinometyl]-2-acetylaminotiazol

Smeltepunkt: 176-177°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3150, 1690, 1550, 1279, 743 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,7 (9H, m); 2,16 (3H, s); 3,55 (2H, s); 3,74 (3H, s); 6,8-7,8 (6H, m).

EKSEMPEL 86

4-[4-(5-nitro-3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol

Smeltepunkt: 222-224°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3290, 1670, 1575, 1520, 1330, 1250, 1100, 735 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,10 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 2,40 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$); 1,4-3,5 (9H, m); 3,50 (2H, s); 6,85 (1H, s), 7,3-8,5 (4H, m); 11,48 (1H, bred s); 11,91 (1H, bred s).

EKSEMPEL 87

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-[(2R)-2-acetoksypropionyl-amino]tiazol

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3430, 1744, 1692, 1550, 1463 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (CDCl_3): δ (ppm) = 1,55 (3H, d, $J=6,9\text{Hz}$); 1,6-3,3 (9H, m); 2,17 (3H, s); 3,55 (2H, s); 5,38 (1H, q, $J=6,9\text{Hz}$); 6,8-8,1 (8H, m).

$[\alpha]_D^{24,5} = 12^\circ$ (c = 0,1 i DMF)

EKSEMPEL 88

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-[(2S)-2-acetoksypropionyl-amino]tiazol

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3430, 1744, 1692, 1550, 1463 \text{ cm}^{-1}$

EKSEMPEL 89

4-[4-(5-amino-3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol

Smeltepunkt: 115-118°C (dekomp.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 3300, 3200, 1685, 1555, 1350, 1330, 1275, 1200 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,05 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$); 2,41 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$); 1,3-3,6 (9H, m); 3,50 (2H, s); 4,30 (2H, bred s); 6,3-7,0 (5H, m); 10,10 (1H, bred s); 11,88 (1H, bred s).

165397

72

EKSEMPEL 90

4-[4-(5-acetylamino-3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylamino-tiazol

Smeltepunkt: 263+267°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3370, 1680, 1650, 1590, 1560 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,08 (3H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 2,0 (3H, s); 2,35 (2H, q, $J=9,0\text{Hz}$); 1,4-3,2 (9H, m); 3,48 (2H, s); 6,8-9,56 (5H, m); 10,55 (1H, bred s); 11,93 (1H, bred s).

EKSEMPEL 91

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(D-laktoylamino)tiazol

Smeltepunkt: 213-216,5°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3360, 3190, 1663, 1570, 1138 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,27 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$); 1,4-3,6 (9H, m); 3,52 (2H, s); 4,30 (1H, q, $J=6,6\text{Hz}$); 5,6 (1H, bred s); 6,8-7,7 (6H, m); 10,68 (1H, s); 11,50 (1H, bred s).

$[\alpha]_D^{24,5} = +5^\circ$ (c = 0,1 i DMF)

EKSEMPEL 92

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(L-laktoylamino)tiazol

Smeltepunkt: 212-216°C

$[\alpha]_D^{24,5} = -5^\circ$ (c = 0,1 i DMF)

EKSEMPEL 93

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-glykolylamintiazol

Smeltepunkt: 185-188°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 1680, 1530 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-3,4 (9H, m); 3,51 (2H, s); 4,10 (2H, s); 6,8-7,2 (2H, m); 6,96 (1H, s); 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 7,58 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 10,65 (1H, bred s)

EKSEMPEL 94

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-metoksypropionylamino)-tiazol

Smeltepunkt: 157-158°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1696, 1554, 1106, 740 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-3,5 (9H, m); 2,65 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 3,23 (3H, s); 3,52 (2H, s); 3,63 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 6,8-7,5 (6H, m); 10,7 (1H, s); 12,06 (1H, s)

EKSEMPEL 95

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-acetoksypropionylamino)-tiazol

Smeltepunkt: 73-75°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3610, 3430, 1714, 1680, 1565 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,5-2,4 (6H, m); 2,0 (3H, s); 2,76 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 2,6-3,25 (3H, m); 3,54 (2H, s); 4,28 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 6,95 (1H, s); 7,06 (1H; d, $J=2,0\text{Hz}$); 6,8-7,15 (2H, m); 7,33 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og 7,0Hz); 7,51 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og 7,0Hz); 10,71 (1H, bred); 12,17 (1H, bred)

EKSEMPEL 96

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-metoksykarbonylpropionylamino)tiazol

Smeltepunkt: 101-107°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3410, 1735, 1695, 1585 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-2,4 (7H, m); 2,8-3,15 (2H, m); 2,69 (4H, s); 3,54 (2H, s); 3,62 (3H, s); 6,93 (1H, s); 6,8-7,2 (2H, m); 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,34 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og 7,0Hz); 7,53 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og 7,0Hz); 10,71 (1H, bred); 12,1 (1H, bred)

EKSEMPEL 97

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(N-metyl-N-propionylamino)-tiazol

Smeltepunkt: 167-167,5°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3150, 1670, 1490, 1123, 735 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,10 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$); 1,4-3,4 (9H, m); 2,69 (2H, q, $J=7,5\text{Hz}$); 3,56 (2H, s); 3,63 (3H, s); 6,8-7,7 (6H, m); 10,70 (1H, s).

EKSEMPEL 98

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-acetylamino-5-klortiazol

165397

74

Smeltepunkt: 145°C (dekom.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3440, 1685, 1574, 1300, 740 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-3,6 (9H, m); 2,13 (3H, s); 3,55 (2H, s); 6,8-7,7 (5H, m); 10,77 (1H, s).

EKSEMPEL 99

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-hydroksypropionylamino)-tiazol

Smeltepunkt: 212-218°C (dekom.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1650, 1550 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-2,3 (6H, m); 2,55 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 2,6-3,1 (3H, m); 3,51 (2H, s); 3,70 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 4,6 (1H, bred); 6,90 (1H, s); 7,05 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 6,8-7,1 (2H, m); 7,30 (1H, dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 7,49 (1H, dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 10,67 (1H, bred); 11,9 (1H, bred).

EKSEMPEL 100

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-morfolinopropionylamino)-tiazol-dihydroklorid

Smeltepunkt: 190-196°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3450, 3150, 2650, 1690, 1545 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 3,92 (4H, m); 4,32 (2H, bred); 6,86-7,16 (2H, m); 7,08 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $8,0\text{Hz}$); 7,59 (1H, s); 7,66 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $8,0\text{Hz}$); 10,9 (1H, bred), 10,15 (1H, bred); 10,6 (1H, bred); 12,54 (1H, bred).

EKSEMPEL 101

En blanding av 1,39 g 4-[4-(5-nitro-3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol og 60 ml etanol ble satt til en oppløsning av 1,08 g ammoniumklorid i 20 ml vann etterfulgt av omrøring ved 80°C. 1,13 g jern ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet under tilbaketilbakekjøling i 2 timer, hvorefter den ble filtrert. Residuet ble vasket med varm etanol og filtratet og vaskevæskene ble kombinert og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble gjort alkalisk overfor lakmuspapir med 2N vandig natriumhydroksydoppløsning og ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble vasket med en mettet vandig oppløsning a natriumklorid,

tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel og eluering ble utført med en blanding av kloroform og metanol, hvilket ga 0,92 g 4-[4-(5-amino-3-indolyl)piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol.

Smeltepunkt: 115-118°C (decomp.) (omkrystallisert fra etanol)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3400, 3300, 3200, 1685, 1555, 1350, 1330, 1275, 1200 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,05 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$); 2,41 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$); 1,3-3,6 (9H, m); 3,50 (2H, s); 4,30 (2H, bred s); 6,3-7,0 (5H, m); 10,10 (1H, bred s); 11,88 (1H, bred s).

Massespektrum m/e: 383 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{25}N_5OS \cdot C_2H_5OH$: C, 61,51; H, 7,27; N, 16,30

Funnet: C, 61,63; H, 6,86; N, 15,98

EKSEMPEL 102

Til en oppløsning av 0,5 g 4-[4-(5-amino-3-indolyl)-piperidinometyl]-2-propionylaminotiazol i 5 ml pyridin ble gradvis satt 0,16 ml eddikanhydrid under omrøring og isavkjøling. Etter omrøring i 2,5 timer ble reaksjonsblandingen helt i isvann og ekstrahert med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v). Ekstrakten ble vasket med en mettet vandig oppløsning av natriumklorid, tørket over vannfritt magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel og eluering ble utført med en blanding av kloroform og metanol, hvilket ga 0,27 g 4-[4-(5-acetylamino-3-indolyl)piperidino]-2-propionylaminotiazol.

Smeltepunkt: 263-267°C (omkrystallisert fra etanol/vann)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3370, 1680, 1650, 1590, 1560 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,08 (3H, d, $J=9,0\text{Hz}$); 2,0 (3H, s); 2,35 (2H, q, $J=9,0\text{Hz}$); 1,4-3,2 (9H, m); 3,48 (2H, s); 6,8-9,56 (5H, m); 10,55 (1H, bred s); 11,93 (1H, bred s).

Massespektrum m/e: 425 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{22}H_{27}N_5O_2S$: C, 62,09; H, 6,39; N, 16,46

165397

76

Funnet:

C, 61,98; H, 6,23; N, 16,16

EKSEMEPL 103

I 5 ml etanol ble det oppløst 1 g 4-[4-(3-indolyl)-piperidinometyl]-2-[(2R)-2-acetoksypropionylamino]tiazol og under isavkjøling ble satt 2,34 ml 1N vandig natriumhydroksydoppløsning. Blandingen ble omrørt i 1 time ved samme temperatur og deretter i 1,5 timer ved omgivelsestemperatur. Deretter ble ytterligere tilsatt 0,7 ml 1N vandig natriumhydroksydoppløsning og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i ytterligere 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter nøytralisert med 1N saltsyre og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble ekstrahert med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v) og ekstrakten ble vasket med en mett vandig oppløsning av natriumklorid, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble underkastet kolonnekromatografi på silikagel og eluering ble utført med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v), hvilket ga 0,39 g 4-[4-(3-indolyl)piperidino-metyl]-2-(D-laktoylamino)tiazol.

Smeltepunkt: 213-216,5°C (omkrystallisert fra etylacetat)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3360, 3190, 1663, 1570, 1138 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,27 (3H, d, $J=6,6\text{Hz}$); 1,4-3,6 (9H, m); 3,52 (2H, s); 4,30 (1H, q, $J=6,6\text{Hz}$); 5,6 (1H, bred s); 6,8-7,7 (6H, m); 10,68 (1H, s); 11,50 (1H, bred s).

 $[\alpha]_D^{24,5} = 5^\circ$ (c = 0,1 i DMF)Massespektrum m/e: 384 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{24}N_4O_2S$: C, 62,48; H, 6,29; N, 14,57

Funnet: C, 62,80; H, 6,22; N, 14,48

EKSEMPEL 104

4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(L-laktoylamino)tiazol ble oppnådd ved en fremgangsmåte svarende til den under Eksempel 103 beskrevet.

Smeltepunkt: 212-216°C (omkrystallisert fra etylacetat)

 $[\alpha]_D^{24,5} = -5^\circ$ (c = 0,1 i DMF)

EKSEMPEL 105

Til en suspensjon av 0,9 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(2-acetoksyacetylamo)tiazol i 20 ml etanol ble satt 3 ml 1N vandig oppløsning av natriumhydroksyd. Etter 1 times omrøring ble reaksjonsblandingen konsentrert og det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og omkrystallisert fra en blanding av vann og etanol, hvilket ga 0,28 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-glykoloylaminotiazol.

Smeltepunkt: 185-188°C

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3250, 1680, 1530 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,4-3,4 (9H, m); 3,51 (2H, s); 4,10 (2H, s); 6,8-7,2 (2H, m); 6,96 (1H, s); 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 7,58 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $7,0\text{Hz}$); 10,65 (1H, bred s).

Massespektrum m/e : 370 (M^+)

Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{22}N_4O_2S$: C, 60,86; H, 6,05; N, 14,94

Funnet: C, 60,56; H, 5,90; N, 14,59

EKSEMPEL 106

Til 1,1 g 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-acetoksypropiinylamino)tiazol ble satt 20 ml etanol og 2,6 ml 1N vandig oppløsning av natriumhydroksyd og blandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 3,5 timer. 2,6 ml 1N saltsyre ble tilsatt og etanol ble avdampet. Residuet ble ekstrahert med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v) og ekstrakten ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert. Residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (10:1 v/v), hvilket ga 290 mg 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-hydroksypropionylamino)tiazol. Smeltepunkt: 212-218°C (dekomp.) (omkrystallisert fra etanol/-vann)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3200, 1650, 1550 \text{ cm}^{-1}$

NMR-spektrum (dimetylsulfoksyd- d_6): δ (ppm) = 1,3-2,3 (6H, m); 2,55 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 2,6-3,1 (3H, m); 3,51 (2H, s); 3,70 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$); 4,6 (1H, bred); 6,90 (1H, s); 7,05 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 6,8-7,1 (2H, m); 7,30 (1H, dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 7,49 (1H, dd, $J=7,0\text{Hz}$ og $2,0\text{Hz}$); 10,67 (1H, bred); 11,9 (1H, bred).

165397

78

Massespektrum m/e: 384 (M^+), 366, 266, 199

Elementær analyse

Beregnet for $C_{20}H_{24}N_4O_2S$: C, 62,48; H, 6,29; N, 14,57

Funnet: C, 62,79; H, 6,33; N, 14,68

EKSEMPEL 107

En blanding av 360 mg 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-akryloylaminotiazol og 870 mg morfolin ble oppvramet ved 105°C. Etter at reaksjonen var løpt til ende ble overskytende morfolin avdestillert og residuet ble renset ved kolonnekromatografi på silikagel under eluering med en blanding av kloroform og metanol (20:1 v/v), hvilket ga 4-[4-(3-indolyl)piperidinometyl]-2-(3-morfolinopropionylamino)tiazol som ble behandlet med en etanol-oppløsning av hydrogenklorid, hvilket ga dihydrokloridet derav. Smeltepunkt: 190-196°C (omkrystallisert fra aceton/etanol) IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3450, 3150, 2650, 1690, 1545 \text{ cm}^{-1}$ NMR-spektrum (d_6 -dimetylsulfoksyd): δ (ppm) = 3,92 (4H, m); 4,32 (2H, bred); 6,86-7,16 (2H, m); 7,08 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$); 7,35 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $8,0\text{Hz}$); 7,59 (1H, s); 7,66 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$ og $8,0\text{Hz}$); 10,9 (1H, bred); 10,15 (1H, bred); 10,6 (1H, bred); 12,54 (1H; bred).

Massespektrum m/e: 453 (M^+), 366, 199, 56

EKSEMPEL 108

0,5 g 4-[2[4-(3-indolyl)piperidino]etyl]-2-mesylaminotiazol ble oppløst i 80 ml varm etanol. Etter at oppløsningen var avkjølt til omgivelsestemperatur ble det tilsatt en 15% oppløsning av hydrogenklorid i 3 ml etanol etterfulgt av avkjøling til 5°C. Det resulterende bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og vasket med etanol. Dette bunnfall ble omkrystallisert fra 50 ml vann, hvilket ga 0,42 g 4-[2-[4-(3-indolyl)-piperidino]etyl]-2-mesylaminotiazol-hydroklorid.

Smeltepunkt: 200-230°C (dekomp.)

IR-spektrum (Nujol): $\nu_{\text{maks}} = 3450, 1525, 1280, 1130, 970, 900, 760 \text{ cm}^{-1}$

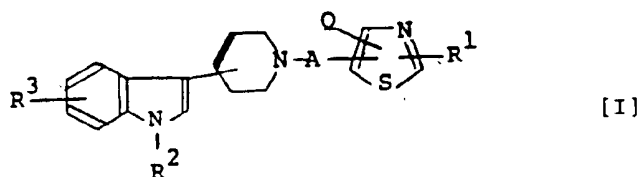
Elementær analyse

Beregnet for $C_{19}H_{24}N_4O_2S_2 \cdot HCl$: C, 51,75; H, 5,71; N, 12,70

Funnet: C, 51,76; H, 5,43; N, 12,67

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av en terapeutisk aktiv tiazolforbindelse med den almene formel [I]



hvor

R^1 er amino, lavere alkylamino, lavere alkenylamino, lavere alkynylamino, lavere alkanoylamino, høyere alkanoylamino, lavere alkenoylamino, lavere alkynoylamino, mono- eller di- eller trihalogen(lavere)alkanoylamino, cyklo(lavere)-alkylkarbonylamino, cyklo(lavere)alkenylkarbonylamino, lavere alkoksykarbonylamino, hydroksy(lavere)alkanoylamino, lavere alkoksy(lavere)alkanoylamino, lavere alkanoyloksy(lavere)alkanoylamino, ureido, lavere alkylureido, amino-substituert alkanoylamino, karboksy-substituert lavere alkanoylamino, lavere alkoksykarbonylkarbonylamino, laverealkoksykarbonyl(lavere)alkanoylamino, lavere alkanoylkarbonylamino, lavere alkanoyl(lavere)alkanoylamino, amino- og karboksy-susbtituert alkanoylamino, benzoylamino, nikotinoylamino, fenylalkanoylamino, fenylalkenoylamino, morfolino(lavere)alkanoylamino, lavere alkylsulfonylamino, tosylamino, fenylsulfonylamino, fenylamino, N,N-di(lavere)-alkylsulfonylamino, N-(lavere)alkanoyl-N-(lavere)-alkyl-amino, N-cyklo(lavere)alkylkarbonyl-N-(lavere)alkylamino eller N-(lavere)alkylsulfonyl-N-(lavere)alkylamino,

R^2 er hydrogen, lavere alkyl eller fenyl,

R^3 er hydrogen, nitro, amino, lavere alkanoylamino, hydroksy eller lavere alkoksy,

A er lavere alkylen,

Q er hydrogen eller halogen, og
den kraftig opptrukne linje betegner en enkelt- eller dobbeltbinding,

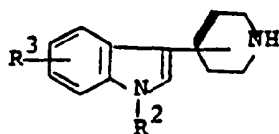
eller et farmasøytisk godtagbart salt derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

165397

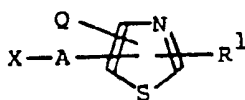
80

a) en forbindelse med den almene formel [IV]



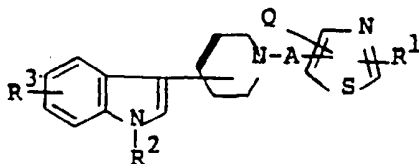
[IV]

hvor R^2 , R^3 og den kraftig optrukne linje har den ovenfor
definerte betydning
eller et salt derav, omsettes med en forbindelse med den almene
formel [V]



[V]

hvor X er en avspaltbar enhet, og
 R^1 , A og Q hver for seg har den ovenfor definerte betydning,
eller et salt derav for dannelsen av en forbindelse med den almene
formel [I]



[I]

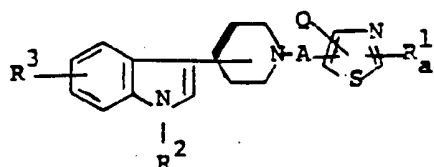
hvor R^1 , R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg
har den ovenfor definerte betydning,
eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, eller

165397

81

b) en forbindelse med den almene formel [Ia]

[Ia]



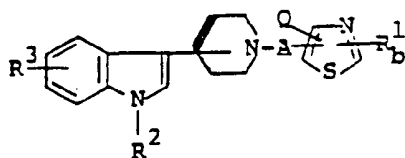
hvor

R^1_a er lavere alkanoylamino, og

R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning

eller et salt derav, underkastes solvolysereaksjon for dannelse av en forbindelse med den almene formel [Ib]

[Ib]

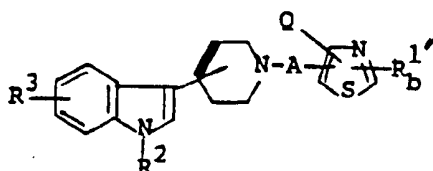


hvor R^1_b er amino, og

R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning,

eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, eller

c) en forbindelse med den almene formel [Ib]



[Ib]

165397

82

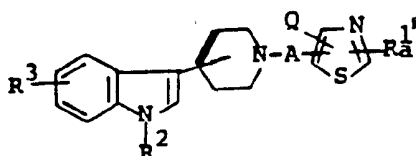
hvor

$R_B^{1'}$ er amino eller lavere alkylamino, og

R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning,

eller et salt derav, omsettes med et acyleringsmiddel for dannelselse av en forbindelse med den almene formel [Ia]

[Ia]



hvor

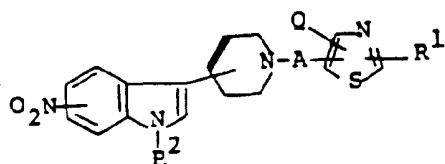
$R_A^{1'}$ er lavere alkanoylamino, høyere alkanoylamino, lavere alkenoylamino, lavere alkynoylamino, mono- eller di- eller trihalogen(lavere)alkanoylamino, cyklo(lavere)alkylkarbonylamino, cyklo(lavere)alkenylkarbonylamino, lavere alkoksykarbonylamino, hydroksy(lavere)alkanoylamino, lavere alkoksy(lavere)alkanoylamino, lavere alkanoyloksy(lavere)alkanoylamino, ureido, lavere alkylureido, amino-substituert alkanoylamino, karboksy-substituert lavere alkanoylamino, lavere alkoksykarbonylkarbonylamino, lavere alkoksykarbonyl(lavere)alkanoylamino, lavere alkanoylkarbonylamino, lavere alkanoyl(lavere)alkanoylamino, amino- og karboksy-substituert alkanoylamino, benzoylamino, nikotinoyllamino, fenylalkanoylamino, fenylalkenoylamino, morfolino(lavere)alkanoylamino, lavere alkylsulfonylamino, tosylamino, fenylsulfonylamino, N,N-di(lavere)alkylsulfonylamino, N-(lavere)alkanoyl-N-(lavere)alkylamino, N-cyklo(lavere)alkylkarbonyl-N-(lavere)alkylamino eller N-(lavere)alkylsulfonyl-N-(lavere)alkylamino,

R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning,

eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, eller

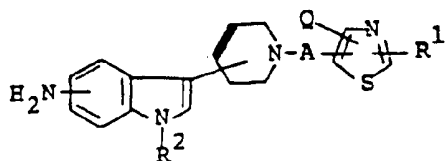
d) en forbindelse med den almene formel [Ic]

[Ic]



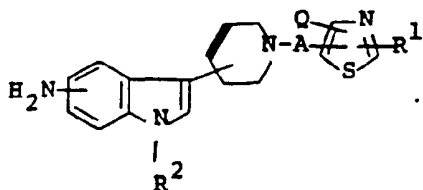
hvor R^1 , R^2 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning,
 eller et salt derav, reduseres for dannelselse av en forbindelse med den almene formel [Id]

[Id]



hvor R^1 , R^2 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning,
 eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, eller
 e) en forbindelse med den almene formel [Id]

[Id]

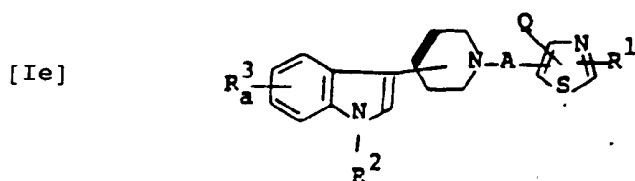


hvor R^1 , R^2 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning,

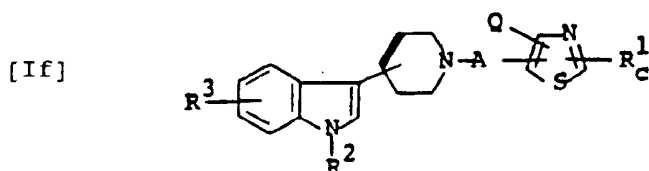
165397

84

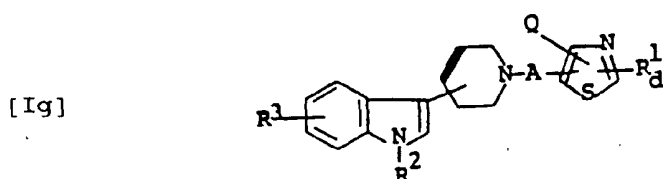
eller et salt derav, omsettes med et acyleringsmiddel for dannelselse av en forbindelse med den almene formel [Ie]



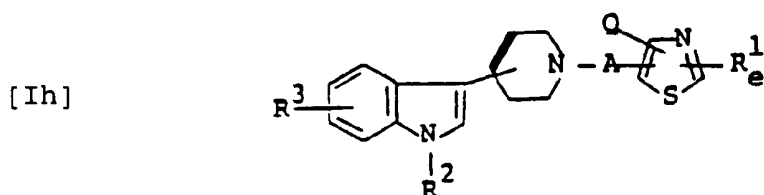
hvor R^3_a er lavere alkanoylamino, og R^1 , R^2 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning, eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, eller f) en forbindelse med den almene formel [If]



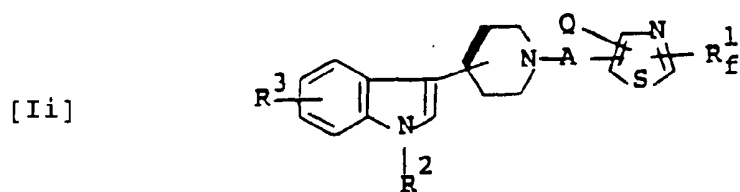
hvor R^1_c er lavere alkanoyloksy(lavere)alkanoylamino, og R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning, eller et salt derav, underkastes en reaksjon for fjernelse av den lavere alkanoyl-gruppen ved den lavere alkanoyloksygruppen for dannelselse av en forbindelse med den almene formel [Ig]



hvor R^1_d er hydroksy(lavere)alkanoylamino, og
 R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig opptrukne linje hver for seg har
den ovenfor definerte betydning,
eller et farmasøytisk godtabart salt derav, eller
g) en forbindelse med den almene formel [Ih]



hvor R^1_e er lavere alkoksykarbonyl(lavere)alkanoylamino, og
 R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig opptrukne linje hver for seg har
den ovenfor definerte betydning,
eller et salt derav, underkastes en deforestringsreaksjon
for dannelselse av en forbindelse med den almene formel [Ii]

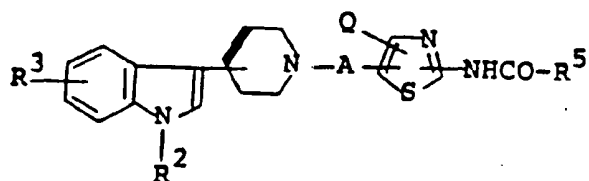


hvor R^1_f er karboksy-substituert lavere alkanoylamino, og
 R^2 , R^3 , A, Q og den kraftig opptrukne linje hver for seg har
den ovenfor definerte betydning,
eller et farmasøytisk godtagbart salt derav, eller
h) en forbindelse med den almene formel [Ij]

165397

86

[Ij]

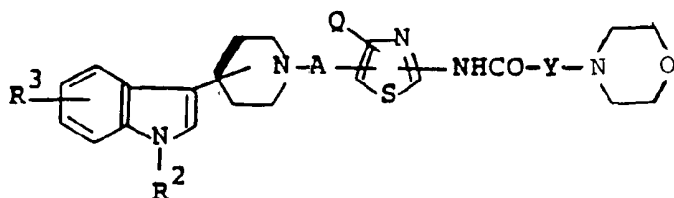


hvor

R⁵ er lavere alkenyl, og

R², R³, A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning, eller et salt derav, omsettes med morfolin eller et salt derav for dannelselse av en forbindelse med den almene formel [Ik]

[Ik]



hvor

Y er lavere alkylen, og

R², R³, A, Q og den kraftig optrukne linje hver for seg har den ovenfor definerte betydning, eller et farmsøytisk godtagbart salt derav.