(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 903819 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 903819

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification (IPC^5)
C07D401/12
C07D401/14

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **31.07.1990**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **31.07.1990**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **03.02.1991**

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

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

02.08.1989 US 388437 11.06.1990 US 535640

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Hoechst-Roussel Pharmaceuticals Incorporated,** Route 202-206 North, Somerville, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Effland, Richard Charles,** Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Wettlaufer, David Gordon,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

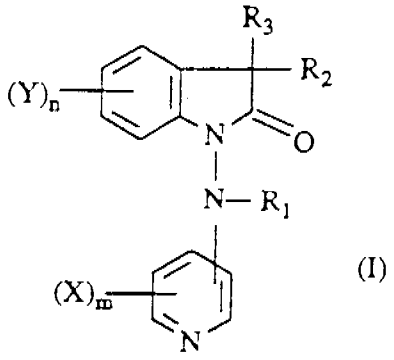
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1,3-dihydro-1-(pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oneja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina

1,3-dihydro-1-(pyridinylamino)-2H-indol-2-oner, förfarande för framställning av dem och användning av dem som läkemedel

1,3-dihydro-1-(pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oneja, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden käyttö lääkeaineina

Tämä keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava (I)



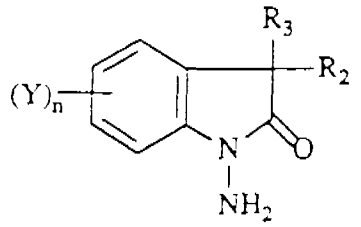
(I)

jossa R_1, R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety, alempi-alkyyli, aryyli, aryyli-alempi-alkyyli tai heteroaryyli-alempi-alkyyli valittuna ryhmästä pyridinyylimetyyli, pyridinyylietyyli, tienyylimetyyli ja tienyylietyyli tai R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä 4 - 6 hiiliatomia sisältävän sykloalkaanirenkaan tai spirofuusioituneen aryylisykloalkaanin tai heterosykloalkyylin valittuna ryhmästä piperidiini ja tetrahydropyraani, X ja Y ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, hydroksi, alempi-alkyyli, alempi-alkoksi, nitro, amino tai trifluorimetyyli, m ja n ovat toisistaan riippumatta kokonaislukuja 1 - 3, niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja soveltuvin osin niiden optisia, geometrisia ja stereoisomeereja ja raseemisia seoksia. Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää kipulääkkeinä, kouristuslääkkeinä, muistin parantamiseksi ja Alzheimerin taudin hoidossa.

Keksinnön edullisia suoritusmuotoja ovat sellaiset yhdisteen (I) suoritusmuodot, joissa R_1 on ryhmästä vety ja alempi-alkyyli, R_2 on ryhmästä vety ja alempi-alkyyli, R_3 on ryhmästä vety ja alempi-alkyyli.

Keksinnön edullisimmat suoritusmuodot ovat sellaiset yhdisteen (I) suoritusmuodot, joissa R_1 on alempi-alkyyli, R_2 on vety ja R_3 on vety.

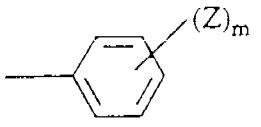
Keksintö koskee myös yhdisteitä, joilla on kaava

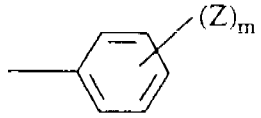


(II)

jossa R_2, R_3, Y ja n merkitsevät kuten yllä, jotka ovat käyttökelpoisia välituotteita valmistettaessa tämän keksinnön kohdeyhdisteet.

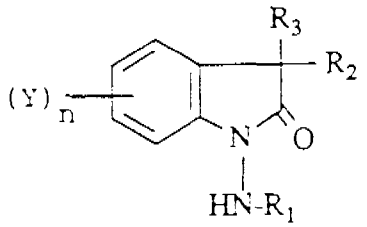
Kauttaaltaan patenttiselityksessä ja oheisissa patenttivaatimuksissa määrätty kemiallinen kaava tai nimi on tarkoitettu käsittämään kaikki niiden optiset, geometriset ja stereoisomeerit ja raseemiset seokset, mikäli tällaisia isomeereja ja seoksia esiintyy sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ja niiden solvaatit hydraatteina.

Yllä esitetyssä määrittelyssä sanonta "alempi" tarkoittaa, että sen yhteydessä käytetty ryhmä sisältää 1 - 6 hiiliatomia. Sanonta "alkyyli" tarkoittaa suora- tai haaraketjuista hiilivetyä, jossa ei ole kaksoissidoksia, esim. metyyliä, etyyliä, isopropyyliä, tert-butyyliä, neopentyyliä, n-heksyyliä jne., sanonta "aryyli-alempi-alkyyli" tarkoittaa yksiarvoista substituenttia, jossa on "aryyli"-ryhmä, esim. fenyyli, o-tolyyli, m-metoksifenyyli jne., joilla on kaava  . jossa Z merkitsee kuten yllä ja m on kokonaisluku 1 - 3 ja jotka liittyvät alempi-alkyleeniryhmän välityksellä, jonka vapaa valenssisidos on peräisin alempi-alkyleeniryhmän hiiliatomista ja

jolla on kaava -alempi-alkyleeni , jossa Z on vety, halogeeni, alempi-alkyyli, alempi-alkoksi, CF_3, NO_2 ja NH_2, OH ja m merkitsee kuten yllä, sanonta "alkyleeni" tarkoittaa kaksiarvoista radikaalia, joka on johdettu haarautuneesta tai haarautumattomasta alempi-alkyyliryhmästä ja jonka valenssisidokset ovat peräisin ryhmän kahdesta päätehiiliatomista, esim. etyleeni ($-CH_2CH_2-$), propyleeni ($-CH_2CH_2CH_2-$), isopropyleeni ($CH_3\dot{C}H-CH_2-$) jne., sanonta "heteroaryyli" tarkoittaa aromaattista, heterosyklistä, mono- tai bisyklistä radikaalia, esim. pyridinyyliä, tiofeenia jne. ja sanonnalla "heteroaryyli-alempi-alkyyli" tarkoitetaan alempi-alkyyliryhmää, jossa on heteroaryylisubstituentti. Sanonta "alkoksi" tarkoittaa yksiarvoista substituenttia, jona on eetterihapen välityksellä liittyvä alkyyliryhmä, jonka vapaa valenssisidos on peräisin eetterihapesta, esim. metoksi, etoksi, propoksi, butoksi, pentoksi jne. ja sanonta "halogeeni" tarkoittaa halogeeniryhmän jäsentä, jonka muodostavat fluori, kloori, bromi ja jodi.

Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteet valmistetaan seuraavasti. Substituentit ovat yllä määritellyt, jollei toisin ilmoiteta.

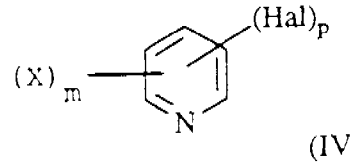
1-amino-oksindolin, jolla on kaava



(III)

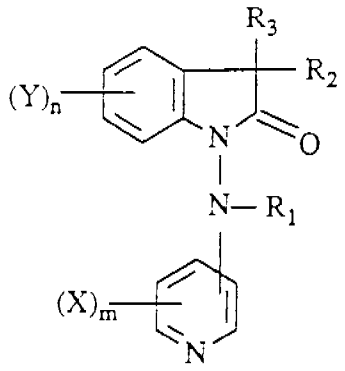
jossa R_1 on vety tai alempi-alkyyli, alempi-alkanoli- tai fenoliliuotinta, esim. fenolia, isopropanolia, butanolia jne. sisältävässä liuottimessa, annetaan reagoida valin-

naisesti substituoidun halogeenipyridiinihydrokloridin kanssa, jolla on kaava



(IV)

jossa Hal on halogeeni ja p on 1 tai 2, keksinnön yhdisteeksi (I), jolla on kaava

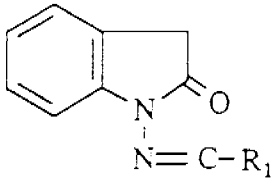


(I)

la-mino-oksindoli, yhdiste (III), syntetisoidaan tyypillisesti menetelmien avulla, jotka ovat kuvanneet Baumgarten et al., J. Am. Chem. Soc. 82, 3977 - 3982 (1960), jossa kuvataan 1-amino-oksindolin valmistus pelkistämällä 3-sinnolinoli sinkillä ja H_2SO_4:llä ja lämpösyklisoimalla o-hydratsinofenyylietikkahappo.

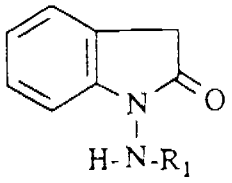
Yhdiste (I) valmistetaan tyypillisesti inerttikaasukehässä, kuten typessä tai argonissa, lämpötilassa 80 - 150 °C 1/2 - 24 tuntia.

Yhdisteen (I) valmistamiseksi, jossa R_1 on alkyyli, annetaan 1-amino-oksindolin reagoida alempi-alkyylialdehydin, esim. propionaldehydin, kanssa katalyytin, kuten p-tolueenisulfonihapon läsnä ollessa yhdisteeksi (V), jolla on kaava



(V)

Yhdiste (V) pelkistetään vuorostaan natriumsyaaniboorihydridillä ($NaBH_3CN$) yhdisteeksi (VI), jolla on kaava



(VI)

Tämä reaktio tapahtuu tyypillisesti alempi-alkanoliliuottimessa, kuten metanolissa lämpötilassa 0 - 150 °C 0,25 - 6 tuntia. Pelkistys $NaBH_2CN$:llä kuvataan artikkelissa Borch et al., J. Am. Chem. Soc. 93, 2897, 1971.

Yhdisteen (VI) annetaan reagoida halogeenipyridiinihydrokloridin, kuten 4-bromipyridiini-HCl:n tai 4-kloopyridiini-HCl:n kanssa yhdisteeksi (I), jossa R_1 on alkyyli.

Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia kipulääkkeitä, koska ne pystyvät lievittämään kipuja nisäkkäissä. Yhdisteiden aktiivisuus osoitetaan fenyyli-p-kinonivääntelehtimismäärityksellä hiiressä, joka on kivun standardimääritysmenetelmä [Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95, 729 (1957)]. Taulukosta 1 ilmenee eräiden keksinnön yhdisteiden analgeettinen vaikutus ilmaistuna joko subkutaaniannoksena, jolla 50 % fenyyli-p-kinonin indusoimasta vääntelehtimisestä inhiboituu eläimissä eli ED_{50}-arvona tai vääntelehtimisen prosentuaalisena vähenemisenä määrätyllä annoksella.

Taulukko 1

Yhdiste	ED_{50} tai vääntelehtimisen prosentuaalinen esto
1,3-dihydro-1-(4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni	ED_{50} = 0,69 mg/kg s.c.
1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni	-58 % annoksella 20 mg/kg s.c.
Salisyylihappo (standardi)	ED_{50} = 3,28 mg/kg s.c.

Analgeettinen kivunlievitys saavutetaan antamalla keksinnön yhdisteitä tällaisen hoidon tarpeessa olevalle kohteelle tehokkaana annoksena oraalisesti, parenteraalisesti tai laskimoon 0,01 - 100 mg/kg kehonpainoa päivässä. Edullinen tehoannos tällä alueella on n. 10 - 50 mg/kg kehonpainoa päivässä. Erityisen edullinen tehoannos on n. 30 mg/kg kehonpainoa päivässä. Mutta on selvää, että kullekin yksittäiselle kohteelle soveltuva annostusohjelma on laadittava yksilöllisen tarpeen ja yhdistettä antavan tai antoa valvovan asiantuntijan päättelyn perusteella. Lisäksi on selvää, että tässä esitetyt annostukset ovat vain esimerkkejä ja että ne eivät millään tavoin rajoita keksinnön suojapiiriä tai toteuttamista.

Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia hoidettaessa erilaisia muistin toimintahäiriöitä, joille on ominaista kolinergisen toiminnan heikentyminen, esim. Alzheimerin tautia. Tämä käyttökelpoisuus osoitetaan pimeänvälttämismäärityksellä.

Pimeänvälttämismääritys

Tässä määrityksessä testataan hiirien kyky muistaa epämiellyttävä stimulaatio 24 tuntia. Hiiri asetetaan pimeän osaston sisältävään kammioon; voimakas hehkulampun valo ajaa hiiren pimeään osastoon, jossa siihen kohdistetaan sähköshokki lattialla olevilla metallilevyillä. Eläin poistetaan testauslaitteesta ja testi toistetaan 24 tunnin kuluttua, jolloin voidaan todeta kyky muistaa sähköshokki.

Jos skopolamiinia, jonka tiedetään olevan muistihäiriöitä aiheuttava antikolinerginen aine, annetaan eläimelle ennen ensimmäistä altistusta testauskammiolle, eläin palaa pimeään osastoon pian sen jälkeen, kun se on 24 tuntia myöhemmin asetettu testauskammioon. Aktiivinen testiyhdiste estää skopolamiinin vaikutuksen ja seurauksena ovat pidemmät aikavälit ennen paluuta pimeään osastoon.

Aktiiviyhdisteellä saadut tulokset ilmoitetaan prosentteina eläinryhmästä, jossa skopolamiinin vaikutus on

estetty, joka esto ilmenee testauskammioon asettamisen ja pimeään osastoon paluun välisen aikavälin pidentymisenä. Taulukosta 2 ilmenee keksinnön eräillä yhdisteillä tässä määrityksessä saavutettu aktiivisuus.

Taulukko 2

Yhdiste	Annos (mg/kg kehonpainoa	Eläinten prosentuaalinen osuus, joiden skopolamiinilla indusoitu muistinvajavuus on kumottu
1,3-dihydro-1-(4-pyridinyyliamino)-2H-oni	0,31	27
	0,63	27
	1,25	27
1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni	1,25	27
1,3-dihydro-1-(3-fluori-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni	1,0	27
	3,0	27
1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-(propyyli-4-piperidinyyliamino)-2H-indol-2-oni	0,3	20
1,3-dihydro-1-[(3-fluori-4-pyridinyyli)amino]-3-metyyli-2H-indol-2-onihemifumaraatti	0,3	27
	3,0	20
1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-[4-(3-fluoripyridinyyli)propyyliliamino]-2H-indol-2-oni	0,3	21
	1,0	27
1-amino-3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni	0,3	

1-amino-1,3-dihydro-spiro[2H-indeeni-2,3'-[3H]-indol]-2'(1'H)-oni	0,3	21
	1,0	20
1,3-dihydro-1'-(propyyli-4-pyridinyyliamino)spiro[2H-indeeni-2,3'-[3H]-indol]-2'(1'H)-oni	3,0	25
1'-metyyli-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)spiro[3H-indoli-3,4'-piperidin]-2-(1H)-oni	1,0	20
1,3-dihydro-1-[(3-fluori-4-pyridinyyli)propyyliamino]-2H-indol-2-oni	0,3	20
	3,0	20
Takriini (standardi)	0,63	13
Pilokarpiini (standardi	1,25	19

Keksinnön yhdisteet ovat käyttökelpoisia kouristuslääkkeitä, koska ne estävät kouristuksia imettäväisissä. Kouristuslääkevaikutus mitataan koirashiiressä käyttäen supramaksimaalinen sähköshokki(SES)määritystä, joka on kuvattu aikakauslehdessä Arch. Int. Pharmacodyn. 92:97 - 107, 1952. Tässä menetelmässä käytettiin koirashiiriryhmiä (Charles River, CD-1, 18 - 30 g). Lääkeaineet valmistettiin tislatun veden avulla ja liukenemattomien lääkeaineiden kohdalla käytettiin pinta-aktiivista ainetta. Verrokkieläimet saivat välitysainetta. Lääkeaineet annettiin tavallisesti interperitoneaalisesti (ip.). Annostilavuus oli 10 ml/kg. Koe aloitettiin esikäsittelemällä seulontaryhmää 30 minuuttia. Eläinten silmät kytkettiin vaihtojännitteisen sähköshokkilaitteen antoliittimiin siten, että

tehollinen jännite oli 206 V 300 millisekunnin aikana. Elektroditahna peitti eläinten silmät liittimien kosketuskohdassa. Yhdisteen katsotaan antavan suojan, jos hiiressä ei ilmene ojentajalihaksen tonusta. Suoja ilmaistaan normalisoituna prosentuaalisena estona välitysaineverrokista laskettuna.

Tämän keksinnön eräiden yhdisteiden kouristuslääkeaktiivisuus ilmenee alla olevasta taulukosta 3.

Taulukko 3

Yhdiste	**ED_{50} mg/kg ip.**
1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyli-amino)-2H-indol-2-oni	15,9
1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni	30,7
Fenobarbitaali (standardi)	8,4

Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteiden tehokkaita määriä voidaan antaa kohteelle eri tavoin, esim. oraalisesti kapseleina tai tabletteina, parenteraalisesti steriilien liuosten tai suspensioiden muodossa ja joissakin tapauksissa laskimoon steriilien liuosten muodossa. Joskin käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteet ovat sinänsä tehokkaita, ne voidaan formuloida ja antaa farmaseuttisesti hyväksyttävien additiosuolojensa muodossa pysyvyyden, käyttömukavuuden tai kiteisyyden, parantuneen liukoisuuden ja vastaavien syiden vuoksi.

Edullisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä additiosuoloja ovat mm. suolat, jotka muodostuvat epäorgaanisten happojen, kuten kloorivety-, bromivety, rikki-, typpi-, fosfori- ja perkloorihapon samoin kuin orgaanisten happojen, kuten viini-, sitruuna-, etikka-, meripihka-, maleiini-, fumaari- ja oksaalihapon kanssa.

Käsiteltävänä olevan keksinnön aktiivisyhdisteet voidaan antaa oraalisesti esim. tehottoman laimentimen tai

syötävän kantaja-aineen kera. Ne voidaan sulkea gelatiinikapseleihin tai puristaa tableteiksi. Hoidettaessa oraalisena antona yhdisteet voidaan sekoittaa täyteaineisiin ja käyttää tablettien, lääkenappien, kapseleiden, eliksiirien, suspensioiden, siirappien, oblaattien, purukumien ja vastaavien muodossa. Näiden valmisteiden tulee sisältää vähintään 0,5 % aktiiviyhdistettä, mutta pitoisuus voi vaihdella ko. antomuodosta riippuen ja se voi sopivasti olla 4 - n. 75 % yksikön painosta. Tällaisen koostumuksen sisältämä määrä on sellainen, että saavutetaan sopiva annostus. Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaiset edulliset koostumukset ja valmisteet valmistetaan siten, että suun kautta annettava annosyksikkömuoto sisältää 1,0 - 300 mg aktiiviyhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit, lääkenapit ja vastaavat voivat myös sisältää seuraavia aineosia: sideainetta, kuten mikrokiteistä selluloosaa, traganttikumia tai gelatiinia, täyteainetta, kuten tärkkelystä tai laktoosia, hajotusainetta, kuten algiinihappoa, Primogel™, maissitärkkelystä ja vastaavaa, liukastusainetta, kuten magnesiumstearaattia tai Sterotex®, liukuainetta, kuten kolloidista piidioksidia ja voidaan lisätä makeutusainetta, kuten sakkaroosia tai sakariinia tai makuainetta, kuten piparminttua, metyyliselisylaattia tai appelsiiniaromia. Kun annostusyksikkönä on kapseli, se voi sisältää yllä kuvattujen materiaalityyppien lisäksi nestemäistä kantajaa, kuten rasvaöljyä. Muut annostusmuodot voivat sisältää erilaisia muita materiaaleja, jotka modifioivat annostusyksikön fysikaalista muotoa, esim. päällysteitä. Niinpä tabletit tai pillerit voidaan päällystää sokerilla, shellakalla tai muilla enteropäällystysaineilla. Siirappi voi sisältää muiden aktiiviyhdisteiden ohella sakkaroosia makeuttamisaineena ja määrättyjä säilöntäaineita, väriaineita ja värejä ja makuaineita. Näiden erilaisten koostumusten val-

mistuksessa käytettävien materiaalien on oltava farmaseuttisesti puhtaita ja käytettyinä määrinä toksittomia.

Hoidettaessa parenteraaliantona keksinnön aktiiviyhdisteet voidaan lisätä liuokseen tai suspensioon. Näissä valmisteissa on oltava vähintään 0,1 % yllä mainittua yhdistettä, mutta määrää voidaan vaihdella välillä 0,5 ja n. 30 % valmisteen painosta laskettuna. Aktiiviyhdisteen määrä tällaisissa koostumuksissa on sellainen, että saavutetaan sopiva annostus. Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaiset edulliset koostumukset ja valmisteet valmistetaan siten, että parenteraaliannostusyksikkö sisältää 0,5 - 100 mg aktiiviyhdistettä.

Liuokset tai suspensiot voivat myös sisältää seuraavia komponentteja: steriiliä laimenninta, kuten steriiliä vettä, keittosuolaliuosta, rasvaöljyjä, polyetyleeniglykoleja, glyserolia, propyleeniglykolia tai muita synteettisiä liuottimia, bakteereja tuhoavia aineita, kuten bentsyylialkoholia tai metyyliparabeeneja, hapettumisen estoaineita, kuten askorbiinihappoa tai natriumbisulfiittia, kelatointiaineita, kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappoa, puskureita, kuten asetaatteja, sitraatteja tai fosfaatteja ja aineita osmoottisen paineen säätelemiseksi, kuten natriumkloridia tai dekstroosia. Parenteraalivalmiste voidaan sulkea lasista tai muovista valmistettuihin ampulleihin, kertakäyttöruiskeisiin tai moniannospulloihin.

Tämän keksinnön kohdeyhdisteiden esimerkkejä ovat:
1,3-dihydro-1-[etyyli(3-nitro-4-pyridinyyli)amino]-3,3-dimetyyli-2H-indol-2-oni,
1,3-dihydro-1-[(3-fluori-4-pyridinyyli)propyyliamino]-2H-indol-2-oni,
1,3-dihydro-3-metyyli-1-(pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni,
1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-(metyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni,

1,3-dihydro-6-metyyli-1-(4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni,
1-[(3-amino-4-pyridinyyli)butyyliamino]-1,3-dihydro-3-metyyli-2H-indol-2-oni,
1,3-dihydro-1-[(3-metyyli-4-pyridinyyli)propyliamino]-3-fenyylimetyyli-2H-indol-2-oni,
3,3-dietyyli-1,3-dihydro-1-[(3-etyyli-4-pyridinyyli)amino]-2H-indol-2-oni,
1,3-dihydro-1-[(3,3-fluori-4-pyridinyyli)-1-(2-propenyyli)amino]-2H-indol-2-oni,
1,3-dihydro-3-metyyli-1-[(3-metyyli-4-pyridinyyli)-1-(2-propynyyli)amino]-2H-indol-2-oni,
1,3-dihydro-1-[(3-fenyylimetyyli-4-pyridinyyli)amino]-2H-indol-2-oni,
1-[(3-amino-4-pyridinyyli)amino]-1,3-dihydro-3-propyyli-2H-indol-2-oni,
1,3-dihydro-1-(propyyli-3-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni,
1-[(4-amino-3-pyridinyyli)metyyliamino]-1,3-dihydro-3-propyyli-2H-indol-2-oni,
1-[(4-fluori-3-pyridinyyli)propyyliamino]-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni,
1,3-dihydro-1'-(4-pyridinyyliamino)spiro[2H-indeeni-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-oni.

Tämän keksinnön uusien välituoteyhdisteiden esimerkkejä ovat:
1-amino-3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni,
1-amino-1,3-dihydro-5-metoksi-2H-indol-2-oni.

Seuraavat esimerkit pelkästään valaisevat keksintöä sitä rajoittamatta. Kaikki lämpötilat on ilmaistu Celsius-asteina, jollei muuta ilmoiteta.

Esimerkki 1

1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 10,4 g 1,3-dihydro-1-(propyyliamino)-2H-indol-2-onia ja 30,8 g fenolia ja joka oli esikuumennettu 150 °C:seen typpisuojassa, lisättiin viiden minuutin aikana 11,04 g 4-bromipyridiinihydrokloridia. Kuumennusta jatkettiin seitsemän tuntia, jonka jälkeen reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja tehtiin emäksiseksi lisäämällä hitaasti laimeaa natriumhydroksidivesiliuosta. Tuote uutettiin neljästi etyyliasetaatilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset vastauutettiin laimealla natriumhydroksidivesiliuoksella, pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas tuote. Sitten puhdistettiin pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, EtOAc), preparatiivisen suuren erotuskyvyn nestekromatografian (HPLC) avulla (silikageeli, EtOAc → 2 % Et_3N/O - 7 % MeOH/EtOAc) ja kolmannen pylvään avulla (alumiinioksidi, EtOAc). Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatti/pentaanista saatiin 2,10 g (14 %) 1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-onia kiintoaineena, sp. 140 - 143 °C.

Analyysi $C_{16}H_{17}N_3O$:lle:

Laskettu: C 71,89 H 6,41 N 15,72 %

Saatu: C 71,69 H 6,40 N 15,64 %

Esimerkki 2

1,3-dihydro-1-(4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 10,0 g 1-amino-1,3-dihydro-2H-indol-2-onia ja 270 ml isopropanolia, lisättiin 15,21 g 4-klooripyridiinihydrokloridia. Kolvi varustettiin jäähdyttimellä ja typen tuloputkella ja huuhdeltiin typellä. Reaktioseosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen 15,5 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäähtymisen jälkeen lisättiin kyllästettyä natriumbikarbonaattivesiliuosta

hydrokloridisuolojen neutraloimiseksi. Lisättiin kiinteää natriumbikarbonaattia, kunnes kaasunmuodostus lakkasi. Muodostunut liete sekoitettiin metanoli-dikloorimetaaniin ja suodatettiin. Kiintoaines pestiin metanoli-dikloorimetaanilla ja yhdistetyt suodokset konsentroitiin. Puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % Et_3N/O → 10 % MeOH/EtOAc) saatiin fraktioita, joista tuote kiteytyi. Emäliuos konsentroitiin ja saatiin toinen saanto. Saatiin 4,81 g (31 %) 1,3-dihydro-1-(4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-onia kiintoaineena, sp. 221 - 224 °C.

Analyysi $C_{13}H_{11}N_3O$:lle:

Laskettu: C 69,32 H 4,92 N 18,65 %

Saatu: C 69,20 H 4,91 N 18,64 %

Esimerkki 3

1,3-dihydro-1-(3-fluori-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 10,03 g 1-amino-1,3-dihydro-2H-indol-2-onia 270 ml:ssa isopropanolia, lisättiin 10,0 g 4-kloori-3-fluoripyridiinihydrokloridia. Kolvi huuhdeltiin typellä ja varustettiin palautusjäähdyttimellä ja typen tuloputkella. Reaktioseosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen 22 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäähtymisen jälkeen reaktioseos kaadettiin laimeaan natriumbikarbonaattivesiliuokseen ja etyyliasetaattiin. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin kahdesti etyyliasetaatilla ja kerran eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas tuote.

Puhdistamalla preparatiivisella suurpainenestekromatografialla (HPLC) (silikageeli, 3 % MeOH/DCM) ja hiertämällä sitten eetteri-pentaanissa, saatiin 4,4 g (30 %) 1,3-dihydro-1-(3-fluori-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-onia kiintoaineena, sp. 181 - 183 °C.

Analyysi $C_{13}H_{10}FN_3O$:lle:

Laskettu: C 64,19 H 4,14 N 17,27 %

Saatu: C 64,10 H 4,09 N 17,25 %

Esimerkki 4

1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 7,35 g 1-amino-1,3-dihydro-3,3-2H-indol-2-onia ja 167 ml isopropanolia, lisättiin 8,15 g 4-klooripyridiinihydrokloridia. Kolvi huuhdeltiin typellä ja varustettiin jäähdyttimellä ja typen tuloputkella. Reaktioseosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen yhdeksän tuntia. Huoneenlämpötilaan jäähtymisen jälkeen reaktioseos kaadettiin laimeaan natriumbikarbonaattivesiliuokseen. Tuote uutettiin kolmasti etyyliasetaatilla ja kerran dikloorimetaanilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas tuote. Puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % Et_3N/O - 2 % MeOH/eetteriä) saatiin 3,5 g (33 %) haluttua tuotetta.

Liuokseen, jossa oli 3,36 g yllä saatua tuotetta ja 120 ml dimetyyliformamidia jäähdytettynä 0 °C:seen typpisuojassa, lisättiin 0,36 g (97 % kuiva-ainetta) natriumhydridiä. Sekoitusta jatkettiin 0 °C:ssa 35 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin tiputtaen 1,3 ml bromipropaania. Reaktioseoksen annettiin hitaasti lämmetä 1,5 tunnin aikana ja sitten se kaadettiin etyyliasetaattiin ja veteen. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset vastapestiin vedellä, keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas tuote. Puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % Et_3N/1 % MeOH/eetteriä) saatiin 3,5 g 1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-onia, sp. 125 - 127 °C.

Analyysi $C_{18}N_{21}N_3O$:lle:

Laskettu:	C 73,19	H 7,17	N 14,23 %
Saatu:	C 73,33	H 7,20	H 14,20 %

Esimerkki 5

1,3-dihydro-1-[(fluori-4-pyridinyyli)amino]-3-metyyli-2H-indol-2-onihemifumaraatti

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 8,40 g 1-amino-1,3-dihydro-3-metyyli-2H-indol-2-onia ja 230 ml isopropanolia, lisättiin 9,59 g 4-kloori-3-fluoripyridiinihydrokloridia. Kolvi huuhdeltiin typellä, varustettuun palautusjäähdyttimellä ja typen tuloputkella ja seosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen 17,5 tuntia. Lisättiin vielä 4,36 g 4-kloori-3-fluoripyridiinihydrokloridia ja kuumennusta jatkettiin 6,25 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäähtymisen jälkeen seos kaadettiin laimeaan natriumbikarbonaattivesiliuokseen ja dikloorimetaani-metanoliin. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas tuote.

Puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % trietyyliamiini/eetteriä) saatiin 5,40 g. Tuote puhdistettiin uudelleen toisessa pylväässä. Hemifumaraatti valmistettiin absoluuttisessa etanolissa käyttäen 1,0 ekvivalenttia fumaarihappoa. Suodattamalla saatiin 1,3-dihydro-[(3-fluori-4-pyridinyyli)amino]-3-metyyli-2H-indol-2-onihemifumaraatti suolana, sp. 202 - 202,5 °C.

Analyysi $C_{14}H_{12}FN_3 \cdot 0,5C_4H_4O_4$:lle:

Laskettu: C 60,94 H 4,48 N 13,33 %

Saatu: C 60,73 H 4,36 N 13,21 %

Esimerkki 6

1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-3-spiro-1'-syklopentaani-2H-indol-2-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 9,6 g 1-amino-1,3-dihydro-1'-syklopentaani-2H-indol-2-onia ja 189 ml isopropanolia, lisättiin 8,1 g 4-klooripyridiinihydrokloridia. Kolvi huuhdeltiin typellä ja varustettiin jäähdyttimellä ja typen tuloputkella. Reaktioseosta kuumennettiin

pystyjäähdyttäen 17 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäähtymisen jälkeen reaktioseos kaadettiin laimeaan natriumbikarbonaattivesiliuokseen. Tuote uutettiin etyyliasetaatilla (6 x). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas tuote. Puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % trietyyliamiinia/0 - 2 % metanoli/eetteriä) saatiin 4,4 g haluttua tuotetta.

Liuokseen, jossa oli 4,4 g yllä saatua tuotetta ja 143 ml DMF:ää jäähdytettynä 0 °C:seen typpisuojassa, lisättiin 0,42 g (97 % kuiva-ainetta) natriumhydridiä. Sekoitusta jatkettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin tiputtaen 1,6 ml bromipropaania. Reaktioseoksen annettiin hitaasti lämmetä tunti ja kaadettiin sitten etyyliasetaattiin ja veteen. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin etyyliasetaatilla (3 x). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas tuote.

Puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (2 % trietyyliamiinia/0 - 1 % metanoli/eetteriä) saatiin 4,6 g haluttua tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen eetteri-petrolieetteristä saatiin 1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-3-spiro-1'-syklopentaani-2H-indol-2-oni, sp. 91 - 93 °C.

Analyysi $C_{20}H_{23}N_3O$:lle:

Laskettu: C 74,74 H 7,21 N 13,07 %

Saatu: C 74,92 H 7,39 N 13,13 %

Esimerkki 7

1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-[4-(3-fluoripyridinyyli)propyyliamiini]-2H-indol-2-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 6,0 g 1-amino-1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-2H-indol-2-onia ja 136 ml isopropanolia, lisättiin 4,41 g 4-kloori-3-fluoripyridiini-

hydrokloridia. Kolvi huuhdeltiin typellä, varustettiin palautusjäähdyttimellä ja typen tuloputkella ja seosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen 20 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäähtymisen jälkeen reaktioseos kaadettiin laimeaan natriumbikarbonaattivesiliuokseen ja dikloorimetaaniin. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x). Yhdistetyt vesikerrokset vastauutettiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla, konsentroimalla ja puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % trietyyliamiini/eetteriä) ja toisella pylväällä saatiin 2,12 g haluttua välituotetta.

Liuokseen, jossa oli 2,12 g yllä saatua tuotetta ja 71 ml DMF:ää jäähdytettynä 0 °C:seen typpisuojassa, lisättiin 0,21 g (97 % kuiva-ainetta). Sekoitusta jatkettiin 0 °C:ssa 35 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin tiputtaen 0,78 ml bromipropaania. Reaktioseoksen annettiin hitaasti lämmetä 1,5 tuntia ja sitten se kaadettiin etyyliasetaattiin ja veteen. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 - 4 x). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset vastauutettiin vedellä (3 x), keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla, konsentroimalla ja puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 25 - 30 % etyyliasetaatti/heksaania) saatiin 1,80 g haluttua tuotetta. Kiteyttämällä uudelleen pentaanista saatiin 1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-[-(3-fluoripyridinyyli)propyyliamino]-2H-indol-2-oni, sp. 65 - 67 °C.

Analyysi $C_{18}H_{20}FN_3O$:lle:

Laskettu: C 68,99 H 6,43 N 13,41 %

Saatu: C 68,99 H 6,36 N 13,44 %

Esimerkki 8

1-amino-1,3-dihydrospiro[2H-indeeni-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-oni

Lietteeseen, jossa oli 13,8 g 1,3-dihydro-1-[(fenyylimetyleeni)amino]spiro[2H-indeeni-2,3'-[3H]indoli]-

2'(1'H)-onia ja 300 ml absoluuttista etanolia, lisättiin 13,9 ml hydratsiinihydraattia. Muodostunutta seosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen kolme tuntia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja muodostunut sakka eristettiin suodattamalla. Emäliuos konsentroitiin ja muodostunut öljy jähmettyi etyyliasetaatti-heksaanilisäyksen jälkeen. Muodostunut kiinteoaine eristettiin suodattamalla. Tuotetta saatiin lisää yllä kuvatulla tavalla emäliuoksesta. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista saatiin 1-amino-1,3-dihydrospiro[2H-indeeni-2,3'-[3H]indoli]-2'(1'H)-oni, sp. 195 - 197 °C.

Analyysi $C_{16}H_{14}N_2O$:lle:

Laskettu: C 76,78 H 5,64 N 11,19 %

Saatu: C 76,33 H 5,54 N 11,06 %

Esimerkki 9

1-amino-3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni

Liuokseen, jossa oli 7,84 g 3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-1-[(fenyylimetyleeni)amino]-2H-indol-2-onia ja 68 ml absoluuttista etanolia, lisättiin 6,4 ml hydratsiinihydraattia. Muodostunutta seosta kuumennettiin palautuslämpötilassa 5,75 tuntia ja jäähdytettiin sitten 0 °C:seen. Tuote kiteytyi jäähtymisen aikana. Suodattamalla ja pesemällä eetteri-pentaanilla saatiin 2,50 g 1-amino-3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-indol-2-onia.

Analyysi $C_{20}H_{18}N_4O$:lle:

Laskettu: C 72,71 H 5,49 N 16,69 %

Saatu: C 72,17 H 5,41 N 16,77 %

Esimerkki 10

3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,85 g 1-amino-3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-2H-indol-2-onia ja 5,74 g indolia esikuumennettuna sekoittaen 155 °C:seen,

lisättiin 1,30 g 4-klooripyridiinihydrokloridia ja 150 mg p-tolueenisulfonihappo·H_2O:ta. Kun oli kuumennettu viisi minuuttia, lisättiin vielä 2,60 g 4-klooripyridiinihydrokloridia. Kuumennusta jatkettiin 155 °C:ssa 1 3/4 tuntia. Seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, liuotettiin laimeaan natriumbikarbonaattivesiliuokseen ja dikloorimetaaniin ja kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin laimealla natriumbikarbonaattivesiliuoksella. Yhdistetyt vesikerrokset vastauutettiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla, konsentroimalla ja puhdistamalla (silikageeli, 2 % trietyyliamiinia/0 - 30 % metanoli/eetteriä) saatiin 2,20 g haluttua välituotetta.

Liuokseen, jossa oli 2,89 g yllä saatua tuotetta ja 50 ml DMF:ää jäähdytettynä 0 °C:seen typpisuojassa, lisättiin 0,19 g (97 % kuiva-ainetta) natriumhydridiä. Sekoitusta jatkettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin tiputtaen 0,68 ml bromipropaania. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan, kaadettiin veteen ja tuote uutettiin eetterillä ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja kuivaamalla saatiin tuote, joka kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista ja saatiin 1,85 g 3,3-bis(4-pyridinyylimetyyli)-1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-onia, sp. 182 - 184 °C.

Analyysi $C_{28}H_{27}N_5O$:lle:

Laskettu: C 74,81 H 6,05 N 15,58 %

Saatu: C 74,98 H 6,12 N 15,57 %

Esimerkki 11

1,3-dihydro-1'-(propyyli-4-pyridinyyliamino)spiro-[2H-indeeni-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 2,84 g 1-amino-1,3-dihydrospiro[2H-indeeni-2,3'-[3H]indol]-2(1'H)-oniaja 45 ml isopropanolia, lisättiin 1,88 g 4-klooripyridiinihydrokloridia. Kolvi huuhdeltiin typellä, varustettiin palautusjäähdyttimellä ja typen tuloputkella ja seosta kuumennettiin palautuslämpötilassa 17 tuntia. Huoneenläm-

pötilaan jäähtymisen jälkeen reaktioseos kaadettiin laimeaan natriumbikarbonaattivesiliuokseen ja dikloorimetaaniin. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros pestiin vedellä (2 x). Yhdistetyt vesikerrokset vastauutettiin dikloorimetaanilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas välituote.

Kolvi, jossa oli 11,4 mmoolia välituotetta, huuhdeltiin typellä ja lisättiin 114 ml DMF:ää. Kun oli jäähdytetty 0 °C:seen typpisuojassa, lisättiin sekoittaen 0,37 g (97 % kuiva-ainetta) natriumhydridiä. 10 minuutin kuluttua lisättiin tiputtaen 1,36 ml bromipropaania. Reaktioseoksen annettiin hitaasti lämmetä huoneenlämpötilaan ja kaadettiin sitten veteen ja etyyliasetaattiin. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 x). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla, konsentroimalla ja puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % trietyyliamiini/eetteriä) saatiin 2,50 g 1,3-dihydro-1'-(propyyli-4-pyridinyyliamino)spiro[2H-indeeni-2,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-onia, sp. 159 - 161 °C.

Analyysi $C_{24}H_{23}N_3O$:lle:

Laskettu: C 78,02 H 6,27 N 11,37 %

Saatu: C 78,02 H 6,33 N 11,35 %

Esimerkki 12

1'-metyyli-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)spiro[3H-indoli-3,4'-piperidin]-2(1H)-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3,77 g 1-amino-1'-metyylispiro[3H-indoli-3,4'-piperidin]-2(1H)-onia, 11,1 g fenolia ja 0,10 g p-tolueenisulfonihappohydraattia kuumennettuna 150 °C:ssa, lisättiin 2,45 g 4-klooripyridiinihydrokloridia. 25 minuutin kuluttua lisättiin jälleen 2,45 g 4-klooripyridiinihydrokloridia ja vielä 0,73 g 75 lisäminuutin kuluttua. Reaktioseosta sekoitettiin vielä

40 minuuttia, jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja kaadettiin dikloorimetaaniin ja laimeaan natriumbikarbonaattiveesiliuokseen. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin kahdesti dikloorimetaanilla ja kerran eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä ja keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas tuote. Puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % trietyyliamiinia/ 0 - 20 % metanoli/etyyliasetaattia) saatiin 4,40 g haluttua välituotetta.

Liuokseen, jossa oli 4,40 g yllä saatua välituotetta ja 130 ml DMF:ää jäähdytettynä 0 °C:seen typpisuojassa, lisättiin 0,39 g (97 % kuiva-ainetta) natriumhydridiä. Sekoitusta jatkettiin 0 °C:ssa 25 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin tiputtaen 1,42 ml bromipropaania. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan, sekoitettiin vielä kaksi tuntia ja kaadettiin sitten veteen ja etyyliasetaattiin. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 x) ja eetterillä (1 x). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä (2 x), keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla, konsentroimalla ja puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 1 % trietyyliamiinia/0 - 20 % metanoli/etyyliasetaattia) saatiin 4,17 g haluttua tuotetta. Poistamalla väri aktiivihiilellä etyyliasetaatissa saatiin 1'-metyyli-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)spiro[3H-indoli-3,4'-piperidin]-2(1H)-onia kiintoaineena, sp. 125 - 127 °C.

Analyysi $C_{21}H_{26}N_4O$:lle:

Laskettu: C 71,97 H 7,48 N 15,99 %

Saatu: C 71,64 H 7,41 N 15,85 %

Esimerkki 13

1,3-dihydro-1-[(3-fluori-4-pyridinyyli)propyyliamino]-2H-indol-2-oni

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 5,06 g 1,3-dihydro-1-propyyliamino-2H-indol-2-onia, 13,2 g fenolia ja

0,25 g p-tolueenisulfonihappohydraattia kuumennettuna 150 °C:ssa, lisättiin 5,37 g 4-kloori-3-fluoripyridiinihydrokloridia. Kuumennusta jatkettiin 150 °C:ssa 10,75 tuntia, jonka jälkeen lisättiin vielä 2,05 g 4-kloori-3-fluoripyridiiniä ja kuumennusta jatkettiin vielä 6,5 tuntia. Huoneenlämpötilaan jäähtymisen jälkeen reaktioseos liuotettiin dikloorimetaaniin ja laimeaan natriumbikarbonaattivesiliuokseen. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen kerros uutettiin laimealla natriumbikarbonaattivesiliuoksella (2 x). Yhdistetyt vesikerrokset vastauutettiin dikloorimetaanilla ja eetterillä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin keittosuolaliuoksella, kuivattiin (K_2CO_3), suodatettiin ja konsentroitiin. Puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % trietyyliamiini/eetteriä) ja toisella pylväällä (silikageeli, EtOAc) saatiin haluttu tuote kiintoaineena.

Reaktio toistettiin käyttämällä 6,09 g amiinia ja 6,00 g 4-kloori-3-fluoripyridiinihydrokloridia 13,6 g:ssa fenolia kuumentaen 17,5 tuntia. Reaktioseosta käsiteltiin, kuten yllä ja se yhdistettiin yllä saatuun tuotteeseen. Kiteyttämällä uudelleen eetteri/pentaanista saatiin 1,20 g 1,3-dihydro-1-[(3-fluori-4-pyridinyyli)propyyliamino]-2H-indol-2-onia kiintoaineena, sp. 113,5 - 115,5 °C.

Analyysi $C_{16}H_{16}FN_3O$:lle:

Laskettu: C 67,35 H 5,65 N 14,73 %

Saatu: C 67,20 H 5,67 N 14,71 %

Esimerkki 14

1,3-dihydro-5-metoksi-1-(4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni

Liuosta, jossa oli 5,00 g 1-amino-1,3-dihydro-5-metoksi-2H-indol-2-onia, 4,00 g 4-klooripyridiinihydrokloridia ja 40 ml 1-metyyli-2-pyrrolidinonia, kuumennettiin 105 °C:ssa öljyhauteessa kaksi tuntia, jonka jälkeen lisättiin vielä 0,21 g 4-klooripyridiinihydrokloridia ja kuumennusta jatkettiin vielä tunti. Huoneenlämpötilaan

jäähtymisen jälkeen lisättiin laimeaa natriumbikarbonaattivesiliuosta ja etyyliasetaattia. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (3 x). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin vedellä, keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla saatiin epäpuhdas tuote.

Puhdistamalla pikapylväskromatografoimalla (silikageeli, 2 % trietyyliamiinia/0 - 20 % metanoli/etyyliasetaattia) ja toisella pylväällä (silikageeli, 2 % trietyyliamiinia/0 - 5 % metanoli/etyyliasetaattia) saatiin 2,4 g haluttua tuotetta öljynä. Liuottamalla etyyliasetaattiin ja lisäämällä sitten eetteriä saatiin 1,3-dihydro-5-metoksi-1-(4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni kiintoaineena, sp. 169 - 171 °C.

Analyysi $C_{14}H_{13}N_3O_2$:lle:

Laskettu: C 65,87 H 5,13 N 16,46 %

Saatu: C 65,62 H 5,15 N 16,15 %

Esimerkki 15

1-amino-1,3-dihydro-5-metoksi-2H-indol-2-oni

40 g 5-metoksi-2-nitrofenyylietikkahappoa pelkistettiin Parrin hydrauslaitteessa natriumhydroksidivesiliuoksessa (15,2 g 50-%:ista NaOH-vesiliuosta laimennettuna 170 ml:lla tislattua vettä) 2,00 g:lla 10-%:ista Pd-C:tä vetypaineessa 4,6 kg/cm^2. Vedynoton päätyttyä katalyytti poistettiin suodattamalla Celite-tukon läpi. Muodostunutta liuosta käsiteltiin 13,37 g:lla natriumnitriittiä ja jäähdytettiin 0 °C:ssa vesihauteessa. Tämä liuos lisättiin hitaasti ja sekoittaen 144 ml:aan väkevää kloorivetyhappoa sellaisella nopeudella, että sisälämpötila pysyi alle 15 °C:n. Muodostunutta seosta sekoitettiin vielä 20 minuuttia jäähdyttäen 0 - 5 °C:ssa.

Liuokseen, jossa oli 129,5 g stannokloridimonohydraattia ja 130 ml väkevää kloorivetyhappoa sekoitettuna 0 °C:ssa jäähauteessa, lisättiin yllä saatu seos n. 10 minuutin aikana. Sekoitusta jatkettiin 45 - 60 minuuttia

lisäyksen jälkeen, jonka jälkeen muodostunut sakka eristettiin suodattamalla. Sakka kuivattiin ilmassa, lietettiin 345 ml:aan vettä ja kuumennettiin palautuslämpötilaan. Huoneenlämpötilaan jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos tehtiin emäksiseksi (pH 12) lisäämällä natriumhydroksidivesiliuosta. Tuote uutettiin dikloorimetaanilla (3 x) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin keittosuolaliuoksella ja kuivattiin (K_2CO_3). Suodattamalla ja konsentroimalla osaksi saatiin analyyttinen näyte. Jatkamalla konsentrointia saatiin 15,0 g 1-amino-1,3-dihydro-5-metoksi-2H-indol-2-onia kiintoaineena, sp. 136 - 138 °C.

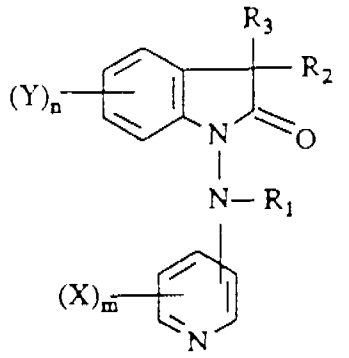
Analyysi $C_9H_{10}N_2O_2$:lle:

Laskettu:	C 60,67	H 5,66	N 15,72 %
Saatu:	C 60,66	H 5,65	N 15,64 %

43

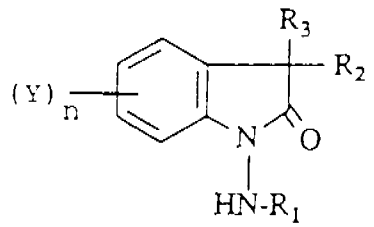
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I)



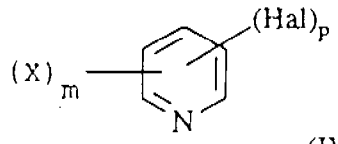
(I)

jossa R_1, R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety, alempi-alkyyli, aryyli, aryyli-alempi-alkyyli tai heteroaryyli-alempi-alkyyli valittuna ryhmästä pyridinyylimetyyli, pyridinyylietyyli, tienyylimetyyli ja tienyylietyyli tai R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä 4 - 6 hiiliatomia sisältävän sykloalkaanirenkaan tai spirofuusioituneen aryylisykloalkaanin tai heterosykloalkyylin valittuna ryhmästä piperidiini ja tetrahydropyraani, X ja Y ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, hydroksi, alempi-alkyyli, alempi-alkoksi, nitro, amino tai trifluorimetyyli, m ja n ovat toisistaan riippumatta kokonaislukuja 1 - 3, sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi ja soveltuvin osin sen optisten, geometristen ja stereoisomeerien ja raseemisten seosten valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan yhdisteen, jolla on kaava (III)



(III)

jossa R_1, R_2, R_3, Y ja n merkitsevät kuten yllä, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV)



(IV)

jossa X ja m merkitsevät kuten yllä, Hal on halogeeni ja p on 1 tai 2.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on vety tai alempi-alkyyli, X ja Y ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni tai alempi-alkoksi ja m ja n ovat 1.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety, alempi-alkyyli tai heteroaryyli-alempi-alkyyli tai R_2 ja R_3 muodostavat yhdessä 4 - 6 hiiliatomia sisältävän sykloalkaanirenkaan, heterosykloalkyylin valittuna ryhmästä piperidiini ja tetrahydropyraani tai spirofuusioituneen aryylisykloalkaanin.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta vety tai alempi-alkyyli.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,3-dihydro-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,3-dihydro-1-(4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

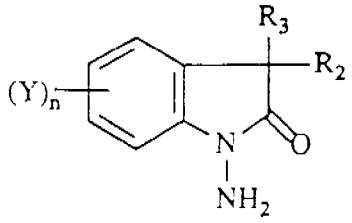
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-(propyyli-4-pyridinyyliamino)-2H-indol-2-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,3-dihydro-1-[(3-fluori-4-pyridinyyli)amino]-3-metyyli-2H-indol-2-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,3-dihydro-3,3-dimetyyli-1-[(4-(3-fluoripyridinyyli)propyyliamino]-2H-indol-2-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan 1,3-dihydro-1-[(3-fluori-4-pyridinyyli)propyliamino]-2H-indol-2-oni tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

11. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava (II)



(II)

jossa R_2, R_3, Y ja n merkitsevät kuten patenttivaatimuksessa 1 ja lukuun ottamatta ryhmää R_2, R_3 ja Y ovat vety ja n on 1.

12. Patenttivaatimuksen 1 tai 11 mukaisen yhdisteen käyttö analgeettisen, kouristuksia estävän ja/tai muistia parantavan aktiivisuuden omaavan lääkkeen valmistamiseksi.