

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 941767 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **941767**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D209/22
C07F 9/38 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.04.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.04.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.10.1994**

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

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

16.04.1993 US 048629

15.03.1994 US 208721

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bach, Nicholas James, Indianapolis, IN 46217, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Dillard, Robert Delane, Zionsville, IN 46077, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Draheim, Susan Elizabeth, Indianapolis, IN 46220, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Hermann, Robert Bell, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • Schevitz, Richard Walter, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1H-indoli-3-asetamidi sPLA2 inhibiittoreita

1H-indol-3-acetamid sPLA2 inhibitorer

1H-indoli-3-asetamidi-sPLA₂-inhibiittoreita

Keksinnön tausta

Keksinnön alue

- 5 Tämä keksintö koskee uusia 1H-indoli-3-asetamideja, jotka ovat käyttökelpoisia sPLA₂:n välittämän rasvahappojen vapautumisen inhiboimisessa sellaisissa tiloissa kuin septinen sokki.

Tietojen tausta

- 10 Ihmisen muun kuin haiman erittämän fosfolipaasi-A₂:n (jäljempänä nimitetty "sPLA₂":ksi) rakenne ja fysi-
kaaliset ominaisuudet on kuvattu perusteellisesti kahdes-
sa artikkelissa, nimittäin "Cloning and Recombinant Ex-
pression of Phospholipase A₂ Present in Rheumatoid Ar-
thritic Synovial Fluid", Seilhamer, Jeffrey J.; Pruzanski,
15 Waldemar; Vadas Peter; Plant, Shelley, Miller, Judy A.;
Kloss, Jean; ja Johnson, Lorin K.; The Journal of Biologi-
cal Chemistry, Vol. 264, nro 10, julkaistu 5. huhtikuuta,
s. 5335 - 5338, 1989; ja "Structure and Properties of a
Human Non-pancreatic Phospholipase A₂", Kramer, Ruth M.;
20 Hession, Catherine; Johansen, Berit; Hayes, Gretchen;
McGray, Paula; Chow, E. Pingchang; Tizard, Richard; ja
Pepinsky, R. Blake; The Journal of Biological Chemistry,
Vol. 264, nro 10, julkaistu 5. huhtikuuta, s. 5768 - 5775,
25 1989; joiden esitykset sisällytetään tähän viittauksella.

- Uskotaan, että sPLA₂ on nopeutta rajoittava entsyymi arakidonihappokaskadissa, joka hydrolysoi membraanifosfolipidejä. Siten on tärkeää kehittää yhdisteitä, jotka inhiboivat sPLA₂:n välittämää rasvahappojen (esim. arakidonihapon) vapautumista. Tällaiset yhdisteet olisivat arvokkaita sPLA₂:n liikatuotannon indusoimien ja/tai ylläpitämien tilojen, kuten septisen sokin, aikuisen hengenahdistusoireyhtymän, haimatulehduksen, trauman, keuhkoastman, allergisen nuhan, nivelreuman ja jne. yleisessä hoidossa.
- 30

Indolyyli-3-substituoituja yhdisteitä, joissa on glyoksyyliamidifunktionaalisuus, on kuvattu US-patentissa nro 2 825 734. Tämä patentti koski menetelmää glyoksiamidien muuttamiseksi 3-(2-amino-1-hydroksietyyli)indoleiksi.

5 US-patentissa nro 3 271 416 kuvataan indolyyli(alifaattisia happoja) aurinkosuoja-aineina ja välituotteina. Nämä hapot voivat olla -NH₂-substituoituja (katso M:n määritelmä patenttivaatimuksessa 1) ja vaativat 5- tai 6-ase-

10 man substituoinnin typpi- tai rikkifunktionaalisilla ryhmillä.

US-patentissa nro 2 890 223 ja artikkelissa "The Synthesis of Tryptamines Related to Serotonin", Elliott Shaw, J. Am. Chem. Soc., Vol. 77, 1955 (s. 4319 - 4324), kuvataan useita 3-indolietikkahapon amidijohdannaisia.

15 Näitä yhdisteitä käytetään 5-(alempi alkoksi)tryptamiinien valmistuksessa ja niiden sanotaan olevan käyttökelpoisia vaikutettaessa serotoniiniin liittyviin aivojen toimintoihin. Lisäksi artikkelissa "Recherches en serie indolique. VI sur tryptamines substituees", Marc Julia, Jean

20 Igolen ja Hanne Igolen, Bull. Soc. Chim. France, 1962, s. 1060 - 1068, kuvataan tiettyjä indoli-3-asetamideja ja niiden muuttaminen tryptamiinijohdannaisiksi.

Kirjallisuudessa on kuvattu valikoituja indolyyliamidityyppisiä yhdisteitä artriittisten sairauksien hoitoa varten. Siten US-patenteissa nro 3 196 162; 3 242 162; 3 242 163; ja 3 242 193 (katso palsta 3, rivit 55 - 60, esimerkki 56) kuvataan indolyyli(alifaattisia happoja) yhdessä niihin liittyvien suolojen, esterien ja amidien kanssa. Nämä yhdisteet liittyvät läheisesti sellaisiin

25 yhdisteisiin kuin indometasiiniin, niiden 1-asemassa on substituoitu bentsyyli-ryhmä ja ne todennäköisesti toteuttavat edullisen vaikutuksensa syklo-oksigenaasi-inhibiittoreina.

30 Artikkelissa "Some Analogs of 1-p-Chlorobenzyl-5-methylindole-3-acetic Acid", E. Walton, et al., J. Med.

35

Chem., Vol. 11, 1968, s. 1252 - 1255, kuvataan isomeerisen metyyli-3-(1-p-klooribentsyyli-5-metoksi-3-metyyli-indoli-2)-propionaatin valmistus.

Artikkelissa "2-Aryl-3-Indoleacetamides (FGIN-1):

5 A New Class of Potent and Specific Ligands for the Mitochondrial DBI Receptor (MDR)", E. Romeo, et al. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 262, nro 3 (s. 971 - 978) kuvataan tiettyjä 2-aryyli-3-indoliasetamideja, joilla on tutkimussovellutuksia nisäk-
10 kään keskushermostoissa.

On toivottavaa kehittää uusia yhdisteitä ja hoitoja $SPLA_2$:n indusoimia sairauksia varten.

Keksinnön yhteenveto

Tämä keksintö koskee 1H-indoli-3-asetamideina tun-
15 netun yhdisteryhmän uutta käyttöä ihmisen $SPLA_2$:n välittämän rasvahappojen vapautumisen inhiboimiseen.

Tämä keksintö koskee myös uusia ryhmiä 1H-indoli-3-asetamideja, joilla on hyvä ja selektiivinen tehokkuus ihmisen $SPLA_2$:n inhibiittoreina.

20 Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät keksinnön mukaisia 1H-indoli-3-asetamideja.

Tämä keksintö koskee myös menetelmää septisen sokin ehkäisemiseksi ja hoitamiseksi käyttäen keksinnön mukaisia
25 1H-indoli-3-asetamideja.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Määritelmät:

Keksinnön mukaisille 1H-indoli-3-asetamideille käytetään tiettyjä määrittelytermejä seuraavasti:

30 Termi "alkyyli" tarkoittaa yksin tai toisen substituentin osana, ellei toisin ole määritelty, haarautumatonta tai haarautunutta yksiarvoista hiilivetyradikaalia, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyylä, tertiaarista butyyliä, isobutyylä, sek-butyylä,
35 n-pentyyliä ja n-heksyyliä.

Termi "alkenyyli" tarkoittaa käytettynä yksin tai yhdessä muiden termien kanssa haarautumatonta tai haarautunutta yksiarvoista hiilivetyryhmää, jossa on ilmoitetulla alueella oleva määrä hiiliatomeja ja josta ovat esimerkkeinä ryhmät, kuten vinyyli, propenyyli, krotonyyli, isopentenyyli ja erilaiset butenyyli-isomeerit.

Termi "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Termi "heterosyklinen radikaali" viittaa radikaaleihin, jotka on saatu monosyklisistä tai polysyklisistä, tyydyttyneistä tai tyydyttymättömistä, substituoiduista tai substituomattomista heterosyklisistä ytimistä, joissa on 5 - 14 rengasatomia ja jotka sisältävät 1 - 3 heteroatomia, jotka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat typpi, happi ja rikki. Tavallisia heterosyklisiä radikaaleja ovat pyrrolyyli, furanyyli, tiofenyyli, pyratsolyyli, imidatsolyyli, fenyyli-imidatsolyyli, triatsolyyli, isoksatsolyyli, oksatsolyyli, tiatsolyyli, tiadiatsolyyli, indolyyli, karbatsolyyli, norharmanyyli, atsaindolyyli, bentsofuranyyli, dibentsofuranyyli, tianafteneyyli, dibentso-tiofenyyli, indatsolyyli, imidatsoli(1.2-A)pyridinyyli, bentsotriatsolyyli, antranilyyli, 1,2-bentsisoksatsolyyli, bentsoksatsolyyli, bentsotiatsolyyli, purinyyli, pyridinyyli, dipyridilyyli, fenyyli-pyridinyyli, bentsyyli-pyridinyyli, pyrimidinyyli, fenyyli-pyrimidinyyli, pyratsinyyli, 1,3,5-triatsinyyli, kinolinyyli, ftalatsinyyli, kinatsolinyyli, kinoksalinyyli.

Termi "karbosyklinen radikaali" viittaa radikaaleihin, jotka on saatu tyydyttyneestä tai tyydyttymättömästä, substituoidusta tai substituomattomasta 5 - 14-jäsenisestä orgaanisesta ytimestä, jonka renkaanmuodostusatomit ovat pelkästään hiiliatomeja. Tavallisia karbosyklisiä radikaaleja ovat sykloalkyyli, sykloalkenyyli, fenyyli, naftyyli, norbornanyyli, bisykloheptadienyyli, tolulyyli,

ksylenyyli, bifenylyli, indenyyli, asenaftylenyyli ja ant-rasenylyli.

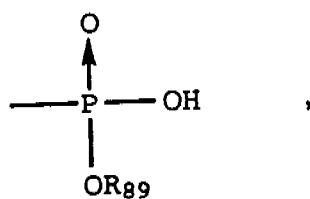
Termi "häiritsemätön substituentti" viittaa radi-
 kaaleihin, jotka sopivat indoliytimen (kuten jäljempänä on
 5 kuvattu kaavassa I) asemien 4, 5, 6 ja/tai 7 substituoin-
 tiin, ja radikaaliin (radikaaleihin), joka sopii edellä
 määritellyn heterosyklisen radikaalin ja karbosyklisen
 radikaalin substituointiin. Esimerkkejä häiritsemättömistä
 radikaaleista ovat C₁₋₆-alkyyli, C₁₋₆-alkenylyli, C₁₋₆-alkynyly-
 10 li, C₇₋₁₂-aralkyyli, C₇₋₁₂-alkarylyli, C₃₋₈-sykloalkyyli, C₃₋₈-
 sykloalkenylyli, fenylyli, tolulylyli, ksylenyyli, bifenylyli,
 C₁₋₆-alkoksi, C₁₋₆-alkenylylioksi, C₁₋₆-alkynylylioksi, C₂₋₁₂-al-
 koksialkyyli, C₂₋₁₂-alkoksialkyylioksi, C₂₋₁₂-alkyylikarbonyly-
 li, C₂₋₁₂-alkyylikarbonylyliamino, C₂₋₁₂-alkoksiamino, C₂₋₁₂-
 15 alkoksiaminokarbonylyli, C₂₋₁₂-alkyyliamino, C₁₋₆-alkyylytio,
 C₂₋₁₂-alkyylytiokarbonylyli, C₁₋₆-alkyylylsulfonylyli, C₁₋₆-al-
 kyylylsulfonylyli, C₁₋₆-halogeenialkoksi, C₁₋₆-halogeenialkyy-
 lylsulfonylyli, C₁₋₆-halogeenialkyyli, C₁₋₆-hydroksialkyyli,
 -C(O)O-(C₁₋₆-alkyyli), -(CH₂)_n-O-(C₁₋₆-alkyyli), bentsyyliok-
 20 si, fenoksi, fenylytio, (-CONHSO₂R), -CHO, amino, amidino,
 bromi, karbamyyli, karboksyyli, -(CH₂)_n-CO₂H, kloori, syaa-
 ni, syaaniguanidinylyli, fluori, guanidino, hydratsidi,
 hydratsino, hydratsido, hydroksi, hydroksiamino, jodi,
 nitro, fosfono, -SO₃H, tioasetaaali, tiokarbonylyli, trifluo-
 25 rimetylyli ja C₁₋₆-karbonylyli; jolloin n on 1 - 8.

Termi "amiini" käsittää primaariset, sekundaariset
 ja tertiaariset amiinit.

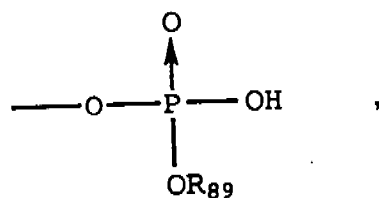
Termi "hydrokarbylyli" tarkoittaa orgaanista ryh-
 mää, joka sisältää vain hiiltä ja vetyä.

30 Termi "hapan ryhmä" tarkoittaa orgaanista ryhmää,
 joka indoliyttimeen kiinnittyneenä toimii sopivien liitos-
 atomien kautta vetysidoksen muodostamiseen kykenevänä pro-
 tonin luovuttajana. Esimerkkejä happamasta ryhmästä ovat
 seuraavat: -5-tetratsolylyli, -SO₃H,

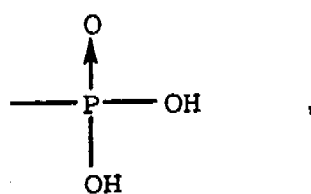
6



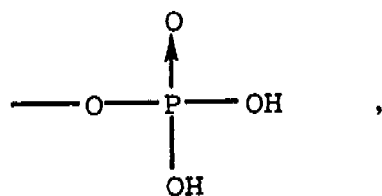
5



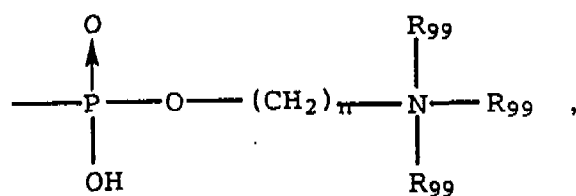
10



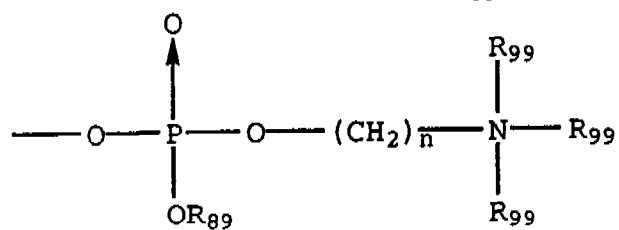
15



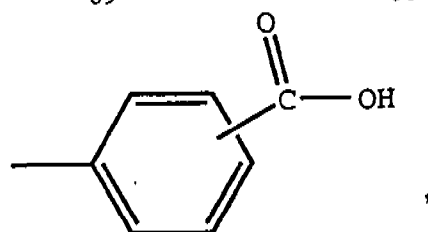
20



25

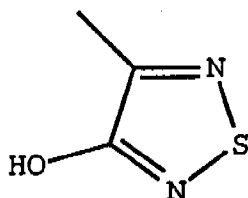


30





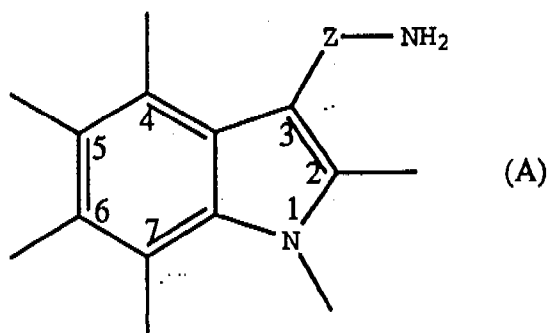
5



10 joissa n on 1 - 8, R₈, on metalli tai C₁₋₁₀-alkyyli ja R₉, on vety tai C₁₋₁₀-alkyyli.

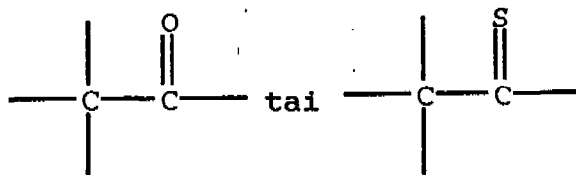
Keksinnön mukaiset yhdisteet, jotka ovat käyttökel-
poisia ihmisen SPLA₂:n välittämän rasvahappojen vapautumi-
sen inhiboinnissa, valitaan "1H-indoli-3-asetamideista",
15 joilla on yleinen kaava (A):

20



25

jossa Z on kaksiarvoinen orgaaninen radikaali, jolla on
kaava

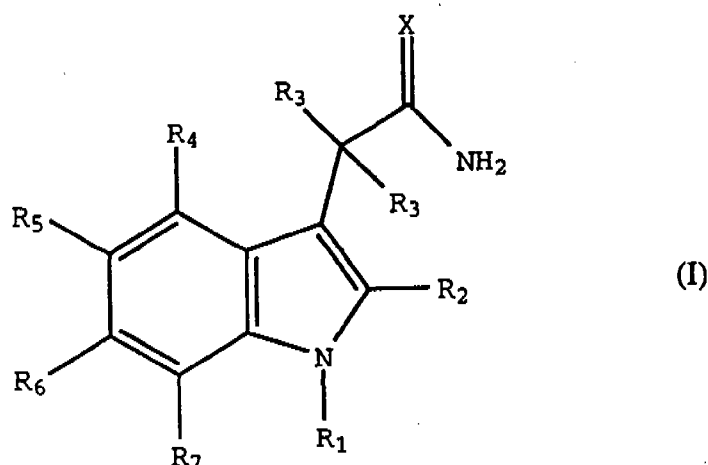


30

35

ja indolyyliytimen substituoimattomissa asemissa on toi-
sista riippumatta vety tai häiritsemätön substituent-
ti. Kaavan (A) indolityppi on edullisesti substituoitu
-(CH₂)₁₋₈-(karbosyklisellä radikaalilla) tai -(CH₂)₁₋₈-(hete-
rosyklisellä radikaalilla).

Edullisen ryhmän tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä muodostavat yhdisteet, joiden indolitypessä on aryyli-, alkyyli-, halogeenialkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli-ryhmiä sekä 2-asemassa (indolitypen vieressä) suhteellisen lyhyt (enintään noin 3 hiiliatomin kokoinen tai vastaava) ryhmä. Tällaiset 1H-indoli-3-asetamidit kaavalla (I):



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa:

X on happi tai rikki;

R₁ on valittu ryhmistä (i), (ii) ja (iii), jolloin:

(i) on C₆₋₂₀-alkyyli, C₆₋₂₀-alkenyyli, C₆₋₂₀-alkynyyli, C₆₋₂₀-halogeenialkyyli, C₄₋₁₂-sykloalkyyli, tai

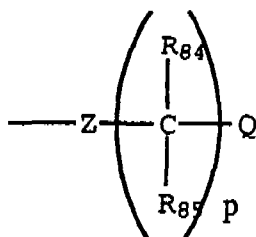
(ii) on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fe-
nyyli, naftyyli, indenyyli ja bifenyyli, jolloin ryhmän
jäsenet ovat substituomattomia tai substituoituja substi-
tuenteilla ryhmästä, jonka muodostavat halogeeni, -CN,
-CHO, -OH, nitro, -SH, C₁₋₁₀-alkyyliitio, C₁₋₁₀-alkoksyyli,
C₁₋₁₀-alkyyli, karboksyyli, amino ja hydroksiamino; tai

(iii) on -(CH₂)_n-(R₈₀) tai -(NH)-(R₈₁), jolloin n
on 1 - 8 ja R₈₀ on kohdassa (i) esitetty ryhmä ja R₈₁ on
valittu ryhmistä, jotka on esitetty kohdassa (i) tai (ii);

R₂ on vety, halogeeni, C₁₋₃-alkyyli, etenyyli, syklo-
propyyli, C₁₋₂-alkyyliitio, C₁₋₂-alkoksi, -CHO tai -CN;

kumpikin R_3 on toisista riippumatta vety, halogeeni tai metyyli;

R_4 , R_5 , R_6 ja R_7 ovat toisistaan riippumatta vety, C_{1-10} -alkyyli, C_{1-10} -alkenylyli, C_{1-10} -alkynylyli, C_{3-8} -sykloalkyyli, ariylyi, aralkyyli, tai mitkä tahansa kaksi vierekkäistä hydrokarbyyliryhmää $R_4:n$, $R_5:n$, $R_6:n$ ja $R_7:n$ ryhmästä ovat yhdistyneenä rengashiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostaen 5- tai 6-jäsenisen substituoitun tai substituoimattoman karbosyklisen renkaan; tai C_{1-10} -halogeenialkyyli, C_{1-10} -alkoksi, C_{1-10} -halogeenialkoksi, C_{4-8} -sykloalkoksi, fenoksi, halogeeni, hydroksi, karboksyyli, -SH, -CN, C_{1-10} -alkyyliitio, ariyliitio, tioasetali, -C(O)O-(C_{1-10} -alkyyli), hydratsidi, hydratsino, hydratsido, -NH₂, -NO₂, -NR₈₂R₈₃ ja -C(O)NR₈₂R₈₃, jolloin R_{82} ja R_{83} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, C_{1-10} -hydroksialkyyliä, tai R_{82} ja R_{83} muodostavat yhdessä N:n kanssa 5 - 8-jäsenisen heterosyklisen renkaan; tai ryhmä, jolla on kaava:



jossa

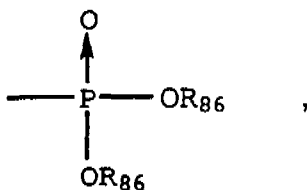
R_{84} ja R_{85} on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin =O;

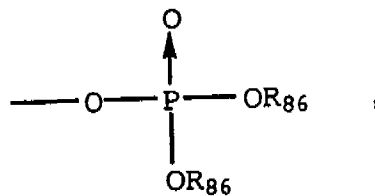
p on 1 - 5;

Z on sidos, -O-, -N-(C_{1-10} -alkyyli)-, -NH- tai -S-;

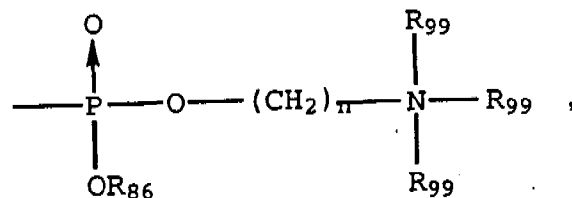
ja

Q on -CON(R_{82} R₈₃), -5-tetratsolylyli, -SO₃H,

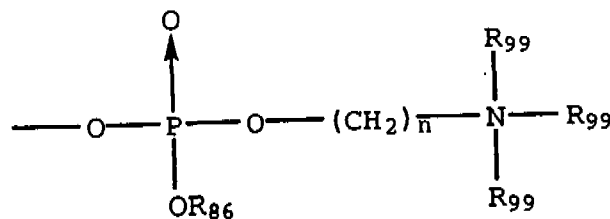




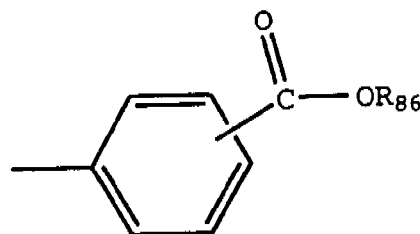
5



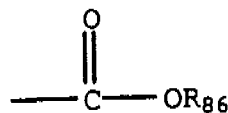
10



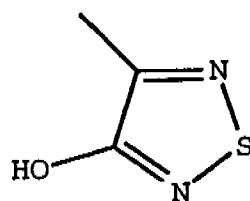
15



20



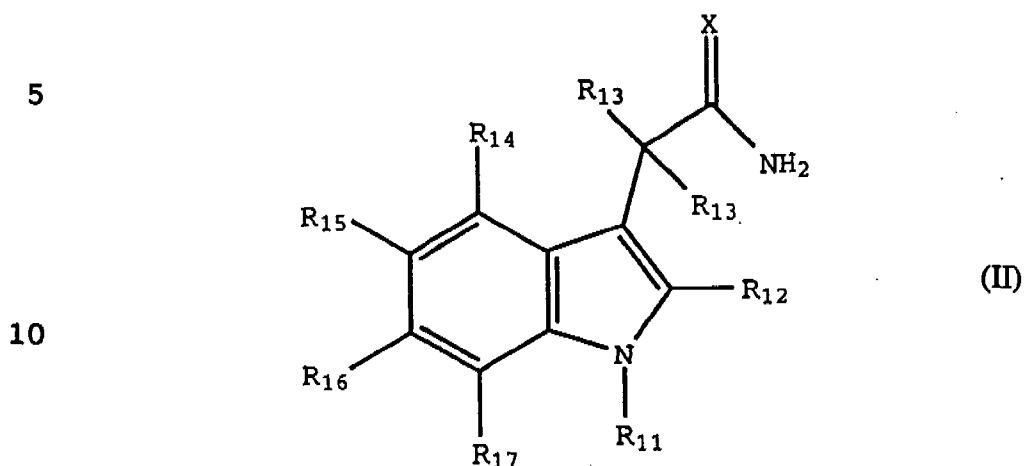
25



30 joissa n on 1 - 8, R_{86} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C_{1-10} -alkyyli, ja R_{99} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-10} -alkyyli.

35 Toisen edullisen tämän keksinnön mukaisten indolien ryhmän muodostavat indolit, joiden indolityypissä on alkyy-

li-, aryyli- tai bentsyyli-ryhmiä tai niiden johdannaisia. Tällaiset 1H-indoli-3-asetamidit kuvataan kaavalla (II)



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa:

X on happi tai rikki;

R₁₁ on valittu ryhmistä (i), (ii), (iii) ja (iv), jolloin:

(i) on C₆₋₂₀-alkyyli, C₆₋₂₀-alkenyyl, C₆₋₂₀-alkynyyl, C₆₋₂₀-halogeenialkyyli, C₄₋₁₂-sykloalkyyli, tai

(ii) on aryyli tai aryyli, joka on substituoitu halogeenilla, nitrolla, -CN:llä, -CHO:lla, -OH:lla, -SH:lla, C₁₋₁₀-alkyyliillä, C₁₋₁₀-alkyyliitiolla, C₁₋₁₀-alkoksyylillä, karboksyyliillä, aminolla tai hydroksiaminolla; tai

(iii) on -(CH₂)_n-(R₈₀) tai -(NH)-(R₈₁), jolloin n on 1 - 8 ja R₈₀ on kohdassa (i) esitetty ryhmä ja R₈₁ on valittu ryhmästä, joka on esitetty kohdassa (i) tai (ii);

(iv) on



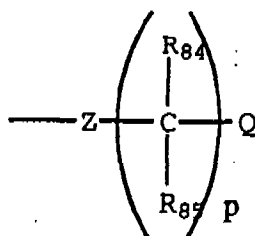
jossa R₈₇ on vety tai C₁₋₁₀-alkyyli ja R₈₈ on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, naftyyli, indenyyli ja bi-

fenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeenilla, -CN:llä, -CHO:lla, -OH:lla, -SH:lla, C₁₋₁₀-alkyyli-
tiolla, C₁₋₁₀-alkoksyylillä, fenyyllillä, nitrolla, C₁₋₁₀-alkyyllillä, C₁₋₁₀-halogeenialkyyllillä, karboksyylillä, aminolla,
5 - 8-jäseninen heterosyklinen rengas;

R₁₂ on halogeeni, C₁₋₂-alkyyli- tai C₁₋₂-alkoksi;

kumpikin R₁₃ on toisista riippumatta vety, halogeeni tai metyyli;

10 R₁₄, R₁₅, R₁₆ ja R₁₇ on valittu kukin toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C₁₋₁₀-alkyyli, C₁₋₁₀-alkenyyl, C₁₋₁₀-alkynyyl, C₃₋₈-sykloalkyyli, aryyli, aralkyyli, tai mitkä tahansa kaksi vierekkäistä hydrokarbyyliryhmää R₁₄:n, R₁₅:n, R₁₆:n ja R₁₇:n ryhmästä ovat yhdistyneenä rengashiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostaen 5- tai 6-jäsenisen substituoitun tai substituoimattoman karbosyklisen renkaan; tai C₁₋₁₀-halogeenialkyyli, C₁₋₁₀-alkoksi, C₁₋₁₀-halogeenialkoksi, C₄₋₈-sykloalkoksi, fenoksi, halogeeni, hydroksi, karboksyyl, -SH,
15 -CN, C₁₋₁₀-alkyyli- tai aryyli- , tioasetali, -C(O)O-(C₁₋₁₀-alkyyli), hydratsidi, hydratsino, hydratsido, -NH₂, -NO₂, -NR₈₂R₈₃ ja -C(O)NR₈₂R₈₃, jolloin R₈₂ ja R₈₃ merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C₁₋₁₀-alkyyliä, C₁₋₁₀-hydroksialkyyliä tai R₈₂ ja R₈₃ muodostavat yhdessä N:n kanssa 5 - 8-jäsenisen heterosyklisen renkaan; tai ryhmä, jolla on kaava:
25



30

jossa

R_{84} ja R_{85} on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=O$;

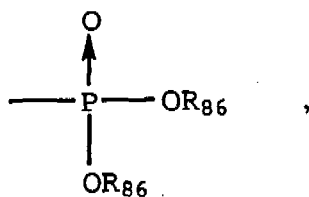
p on 1 - 5;

5 Z on sidos, $-O-$, $-N-(C_{1-10}\text{-alkyyli})-$, $-NH-$ tai $-S-$;

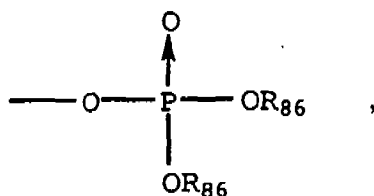
ja

Q on $-\text{CON}(R_{82}R_{83})$, -5-tetratsolyyli , $-\text{SO}_3\text{H}$,

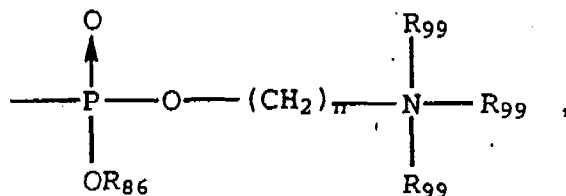
10



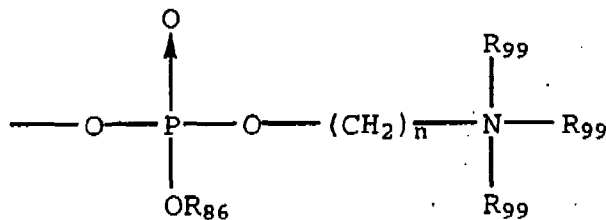
15



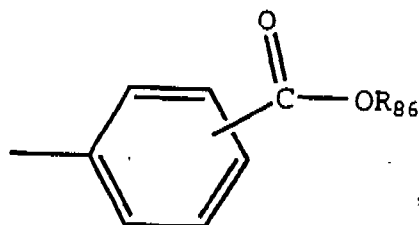
20

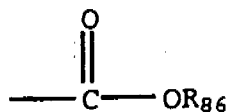


25

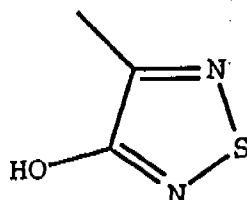


30





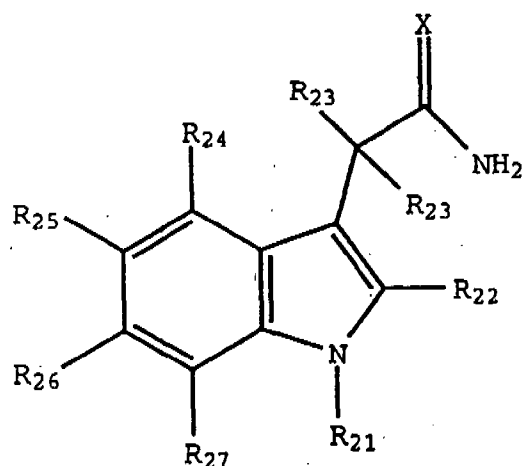
5



10 joissa n on 1 - 8, R_{86} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C_{1-10} -alkyyli, ja R_9 on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-10} -alkyyli.

15 Vielä erään edullisen tämän keksinnön mukaisten indolien ryhmän muodostavat indolit, joissa on kaksi avain-substituenttia, nimittäin (1) hapan ryhmä toisessa tai molemmissa asemista 4 ja 5 (nimittäin R_{24} ja R_{25} kuten kaavassa III on kuvattu) ja (2) bentsyyli- tai substituoitu bentsyyli-ryhmä indolityypessä. Tällaiset 1H-indoli-3-asetamidit kuvataan kaavalla (III)

25



(III)

30

ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa:

X on happi tai rikki;

R_{21} on $-(CH_2)_n-(R_{80})$ tai $-(NH)-(R_{80})$, jolloin n on 1 - 8 ja R_{80} on aryyli tai aryyli, joka on substituoitu C_{1-10} -alkyyylillä, C_{1-10} -alkenyylillä, C_{1-10} -alkynyylillä, C_{1-10} -halogeenialkyyylillä, C_{4-12} -sykloalkyyylillä, C_{1-10} -hydroksialkyyylillä, karboksyyylillä, halogeenilla, $-CN$:llä, $-CHO$:lla, $-OH$:lla, $-SH$:lla, C_{1-10} -alkyyylitiolla, C_{1-10} -alkoksyyylillä, karboksyyylillä, aminolla tai hydroksiaminolla, tai substituoitu tai substituoimaton 5 - 8-jäseninen heterosyklinen rengas;

R_{22} on vety, halogeeni, C_{1-3} -alkyyli, etenyyli, syklopropyyli, C_{1-2} -alkyyylitio, C_{1-2} -alkoksi, $-CHO$, $-CN$;

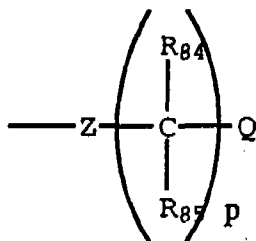
kumpikin R_{23} on toisista riippumatta vety, halogeeni tai metyyli;

R_{24} ja R_{25} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmistä (a) ja (b), jolloin:

(a) on vety, halogeeni, alkyyli tai alkoksi ja

(b) on ryhmä, jolla on kaava:

20



edellyttäen, että ainakin toisen radikaaleista R_{24} ja R_{25} täytyy olla valittu ryhmästä (b), ja jolloin:

R_{84} ja R_{85} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=O$;

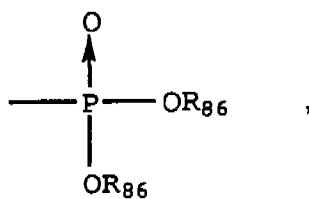
30

p on 1 - 5;

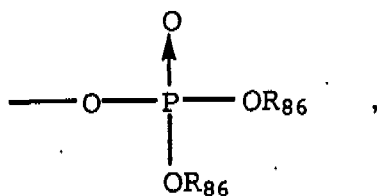
Z on sidos, $-O-$, $-N-(C_{1-10}\text{-alkyyli})-$, $-NH-$ tai $-S-$;

ja

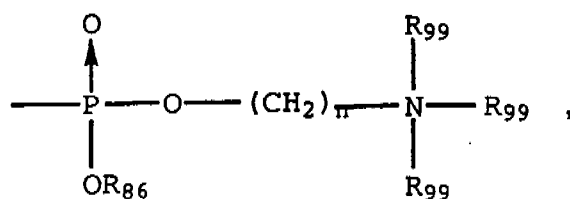
Q on $-CON(R_{82}R_{83})$, -5-tetratsolyyli , $-SO_3H$,



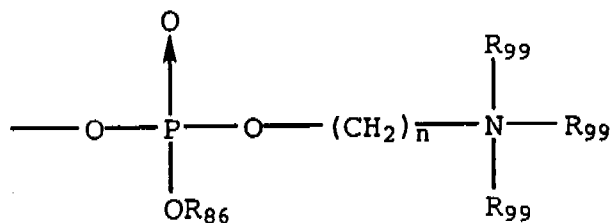
5



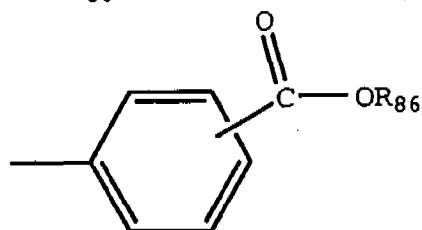
10



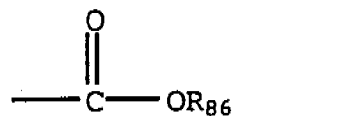
15



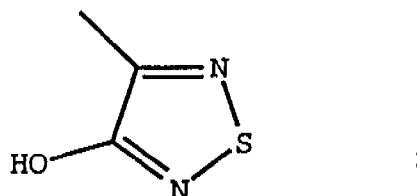
20



25



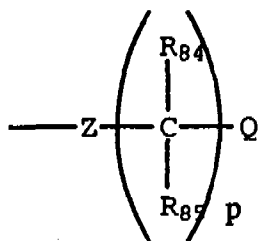
30



joissa n on 1 - 8, R₈₆ on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C₁₋₁₀-alkyyli, ja

R_{99} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-10} -alkyyli.

R_{26} ja R_{27} merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, C_{1-10} -alkenyyliä, C_{1-10} -alkynyyliä, C_{3-8} -sykloalkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai ryhmien R_{26} ja R_{27} vierekkäiset hydrokarbyyliryhmät ovat yhdistyneenä rengashiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostaen 5- tai 6-jäsenisen substituoidun tai substituomattoman karboksyklisen renkaan; tai C_{1-10} -halogeenialkyyliä, C_{1-10} -alkoksia, C_{1-10} -halogeenialkoksia, C_{4-8} -sykloalkoksia, fenoksia, halogeenia, hydroksia, karboksyyliä, $-SH:a$, $-CN:a$, C_{1-10} -alkyyliä, aryyliä, tioasetaalia, $-C(O)O-$ (C_{1-10} -alkyyliä), hydratsidia, hydratsinoa, hydratsidoa, $-NH_2:a$, $-NO_2:a$, $-NR_{82}R_{83}:a$ tai $-C(O)NR_{82}R_{83}:a$, jolloin R_{82} ja R_{83} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, C_{1-10} -hydroksialkyyliä tai R_{82} ja R_{83} muodostavat yhdessä $N:n$ kanssa 5 - 8-jäsenisen heterosyklisen renkaan; tai ryhmää, jolla on kaava:



jossa

R_{84} ja R_{85} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=O$;

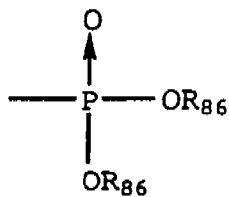
p on 1 - 5,

Z on sidos, $-O-$, $-N-(C_{1-10}\text{-alkyyli})-$, $-NH-$ tai $-S-$;

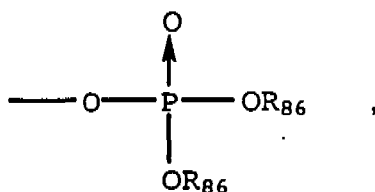
ja

Q on $-CON(R_{82}R_{83})$, -5-tetratsolyyli , $-SO_3H$,

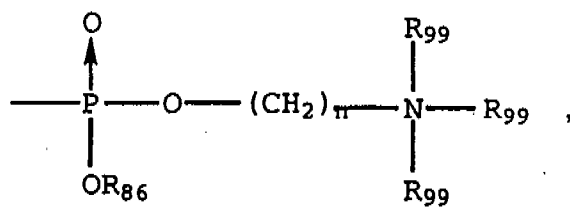
5



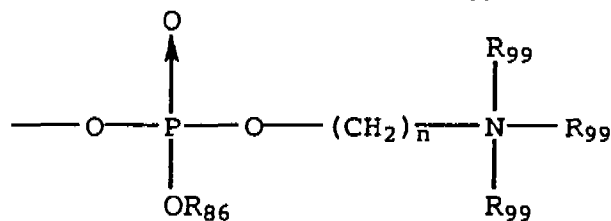
10



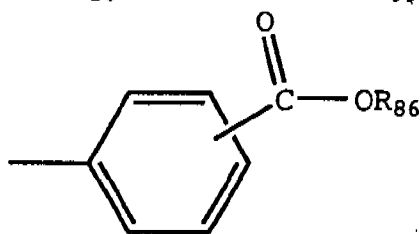
15



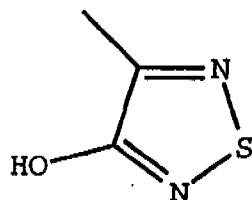
20



25



30



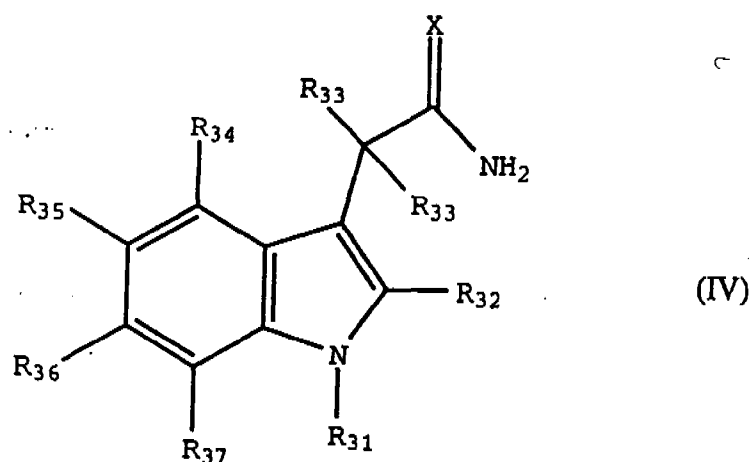
joissa n on 1 - 8, R₈₆ on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C₁₋₁₀-alkyyli, ja

R_{99} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-10} -alkyyli.

Vielä erään edullisen tämän keksinnön mukaisten indolien ryhmän muodostavat indolit, joissa on kaksi avain-

5 substituenttia, nimittäin (1) hapen ryhmä toisessa tai molemmissa asemista 4 ja 5 (nimittäin R_{34} ja R_{35} kuten kaavassa IV on kuvattu) ja (2) pieni substituentti, joka sisältää halogeenin, rikin tai hapen indolirenkaan 2-asemassa (kaavan IV R_{32}). Tällaiset 1H-indoli-3-asetamidit kuvataan kaavalla (IV)

10



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa:

X on happi tai rikki;

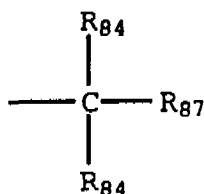
R_{31} on valittu ryhmistä (i), (ii) ja (iii), jolloin:

(i) on C_{6-20} -alkyyli, C_{6-20} -alkenyyli, C_{6-20} -alkynyyli, C_{6-20} -halogeenialkyyli, C_{4-12} -sykloalkyyli, tai

(ii) on aryyli tai aryyli, joka on substituoitu halogeenilla, -CN:llä, -CHO:lla, -OH:lla, -SH:lla, C_{1-10} -alkyyliitiolla, C_{1-10} -alkoksyyliillä, karboksyyliillä, aminolla tai hydroksiaminolla;

30

(iii) on



jossa R_{84} on vety tai C_{1-10} -alkyyli ja R_{87} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, naftyyli, indenyyli ja bifenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeeneilla, $-CN:$ llä, $-CHO:$ lla, $-OH:$ lla, $-SH:$ lla, C_{1-10} -alkyyli-
 5 tiolla, C_{1-10} -alkoksilla, karboksyyllillä, aminolla, hydroksiaminolla, tai substituoitu tai substituoimaton 5 - 8-jäseninen heterosyklinen rengas;

R_{32} on halogeeni, C_{1-2} -alkyyli, C_{1-2} -alkoksi;

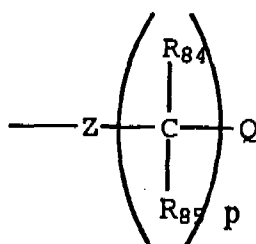
10 kumpikin R_{33} merkitsee toisista riippumatta vetyä, halogeenia tai metyyliä;

R_{34} ja R_{35} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmistä (a) ja (b), jolloin:

(a) on vety, halogeeni, alkyyli tai alkoksi ja

(b) on ryhmä, jolla on kaava:

15



20

edellyttäen, että ainakin toisen radikaaleista R_{34} ja R_{35} täytyy olla valittu ryhmästä (b), ja jolloin:

25

R_{84} ja R_{85} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=O$;

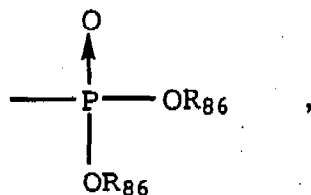
p on 1 - 5;

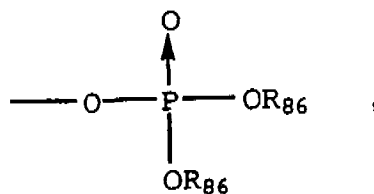
Z on sidos, $-O-$, $-N-(C_{1-10}\text{-alkyyli})-$, $-NH-$ tai $-S-$;

ja

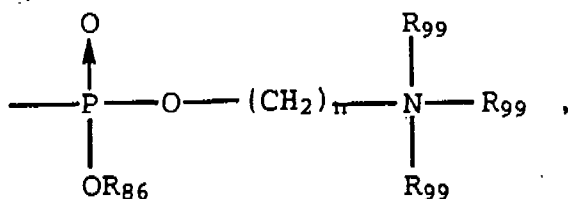
Q on $-\text{CON}(R_{82}R_{83})$, -5-tetratsolyli , $-\text{SO}_3\text{H}$,

30

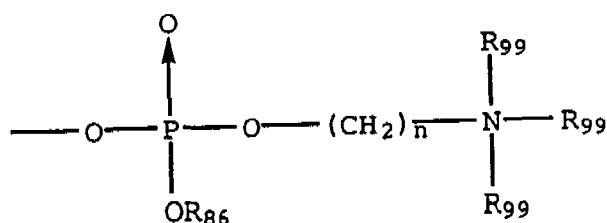




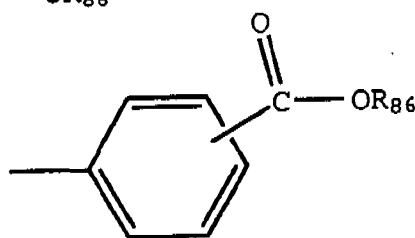
5



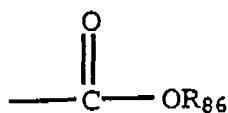
10



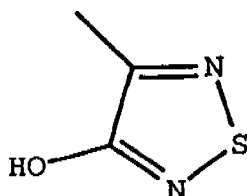
15



20



25



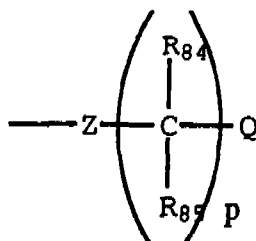
30

joissa n on 1 - 8, R_{86} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C_{1-10} -alkyyli, ja R_{99} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-10} -alkyyli.

35

R_{26} ja R_{27} merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, C_{1-10} -alkenylyä, C_{1-10} -alkynylyä,

C_{3-8} -sykloalkyyliä, aryyliä, aralkyyliä tai ryhmien R_{26} ja R_{27} vierekkäiset hydrokarbyyliryhmät ovat yhdistyneinä rengashiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostaen 5- tai 6-jäsenisen substituoidun tai substituomattoman karboksyklisen renkaan; tai C_{1-10} -halogeenialkyyliä, C_{1-10} -alkoksia, C_{1-10} -halogeenialkoksia, C_{4-8} -sykloalkoksia, fenoksia, halogeenia, hydroksia, karboksyyliä, $-SH:a$, $-CN:a$, C_{1-10} -alkyyliä, aryyliä, tioasetaalia, $-C(O)O-(C_{1-10}-alkyyliä)$, hydratsidia, hydratsinoa, hydratsidoa, $-NH_2:a$, $-NO_2:a$, $-NR_{82}R_{83}:a$ tai $-C(O)NR_{82}R_{83}:a$, jolloin R_{82} ja R_{83} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, C_{1-10} -hydroksialkyyliä tai R_{82} ja R_{83} muodostavat yhdessä N:n kanssa 5 - 8-jäsenisen heterosyklisen renkaan; tai ryhmää, jolla on kaava:



jossa

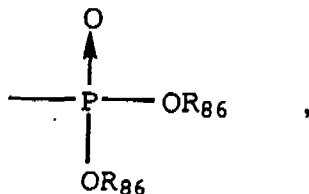
R_{84} ja R_{85} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=O$;

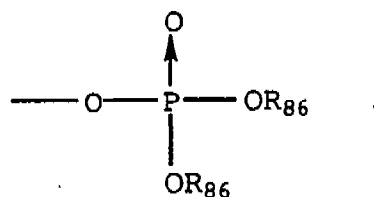
p on 1 - 5,

Z on sidos, $-O-$, $-N-(C_{1-10}-alkyyli)-$, $-NH-$ tai $-S-$;

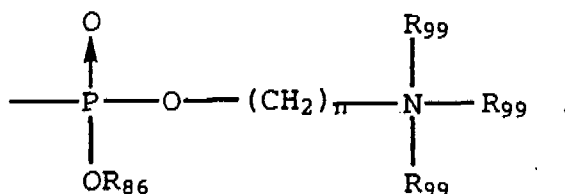
ja

Q on $-CON(R_{82}R_{83})$, -5-tetratsolyyli , $-SO_3H$,

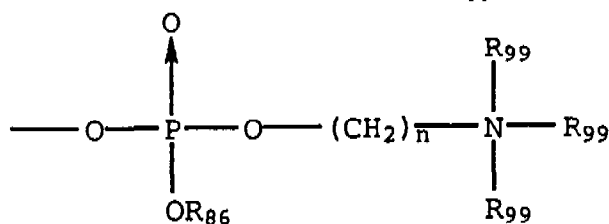




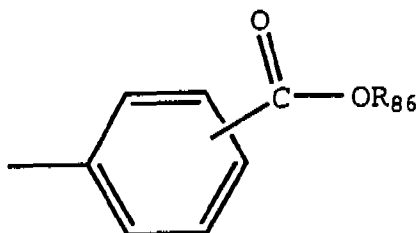
5



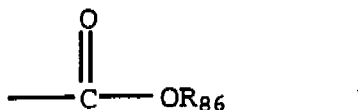
10



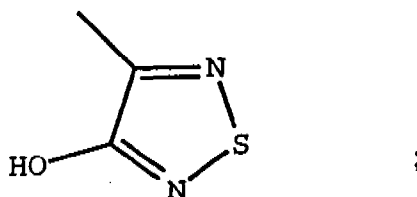
15



20



25



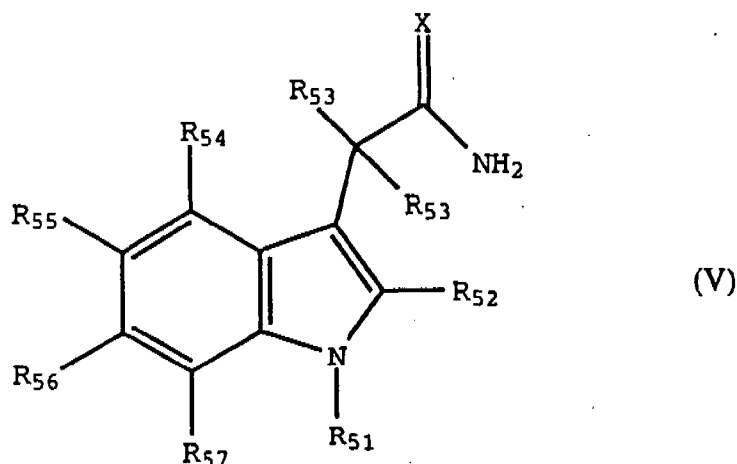
30

joissa n on 1 - 8, R_{86} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C_{1-10} -alkyyli, ja R_{99} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-10} -alkyyli.

35

Edullisimman tämän keksinnön mukaisten indolihdisteiden ryhmän muodostavat indolit, joissa X on happi kaa-

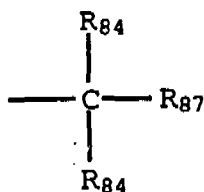
vassa V, indolirenkaan tyyppi on substituoitu bentsyyli- tai bifenyylimetyyliryhmällä ja indolirenkaan 2-asema (nimitään R_{52} kaavassa V) on substituoitu joko halogeenilla, metyyliitiolla tai C_{1-3} -alkyyllillä. Tällaiset 1H-indoli-3-asetamidit kuvataan kaavalla (V)



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jossa kaavassa:

X on happi;

R_{51} on



jossa

R_{84} on vety tai C_{1-10} -alkyyli ja R_{87} on $-(CH_2)_m$ -(fenyyli) tai $-(CH_2)_m$ -(bifenyylili), jolloin m on 0 - 2 ja fenyyli- tai bifenyyliradikaalit ovat substituoimattomia tai substituoituja halogeenilla, -CN:llä, -CHO:lla, -OH:lla, nitrolla, fenyyllillä, -SH:lla, C_{1-10} -alkyyliitiolla, C_{1-10} -alkyyllillä, C_{1-10} -alkoksyyllillä, karboksyyllillä, aminolla, hydroksiamino, tai substituoitu tai substituoimaton 5 - 8-jäseninen heterosyklinen rengas;

R_{52} on halogeeni, metyyylitio, syklopropyyli tai C_{1-3} -alkyyli;

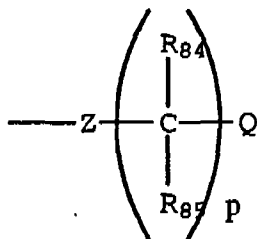
kumpikin R_{53} on vety tai halogeeni;

R_{54} ja R_{55} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmistä (a) ja (b), jolloin:

(a) on vety ja

(b) on ryhmä, jolla on kaava:

10



15

edellyttäen, että ainakin toisen radikaaleista R_{54} ja R_{55} täytyy olla valittu ryhmästä (b), ja jolloin:

R_{84} ja R_{85} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=O$;

p on 1 - 5;

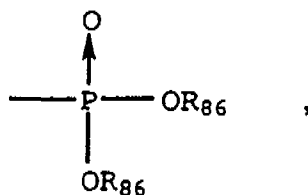
20

Z on sidos, $-O-$, $-N-(C_{1-10}\text{-alkyyli})-$, $-NH-$ tai $-S-$;

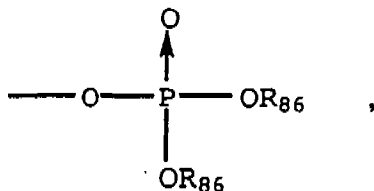
ja

Q on -5 -tetratsolyyli, $-SO_3H$,

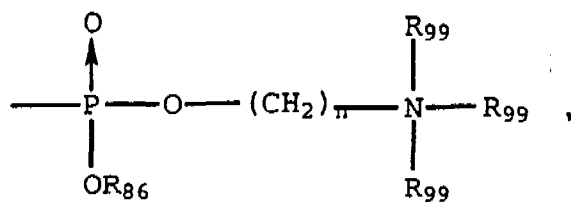
25



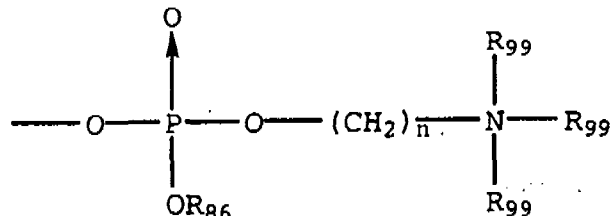
30



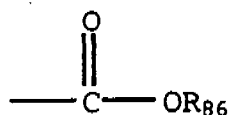
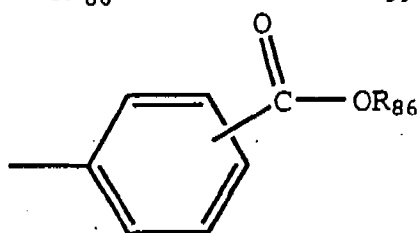
5



10



15



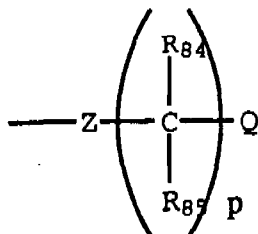
20

joissa n on 1 - 8, R_{86} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C_{1-10} -alkyyli, ja R_{99} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-10} -alkyyli.

25

R_{56} ja R_{57} merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä, C_{1-10} -halogeenialkyyliä, C_{1-10} -alkoksia, C_{1-10} -halogeenialkoksia, fenoksia, halogeenia, hydroksia, karboksyyliä tai ryhmää, jolla on kaava:

30



jossa

R_{84} ja R_{85} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=O$;

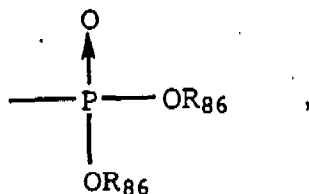
p on 1 - 5,

5 Z on sidos, $-O-$, $-N-(C_{1-10}\text{-alkyyli})-$, $-NH-$ tai $-S-$;

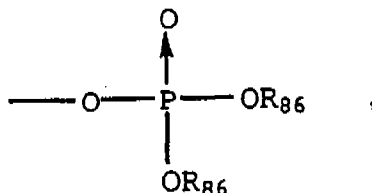
ja

Q on -5 -tetratsolyyli, $-SO_3H$,

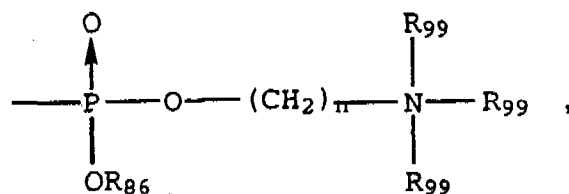
10



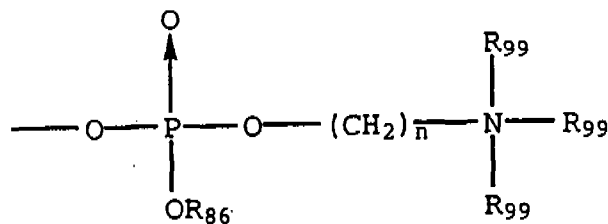
15



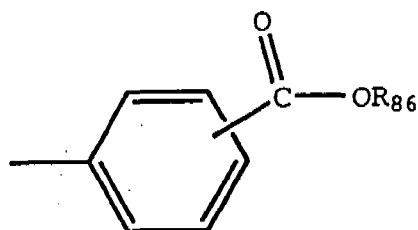
20



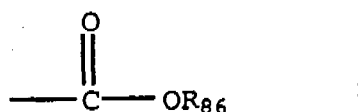
25



30



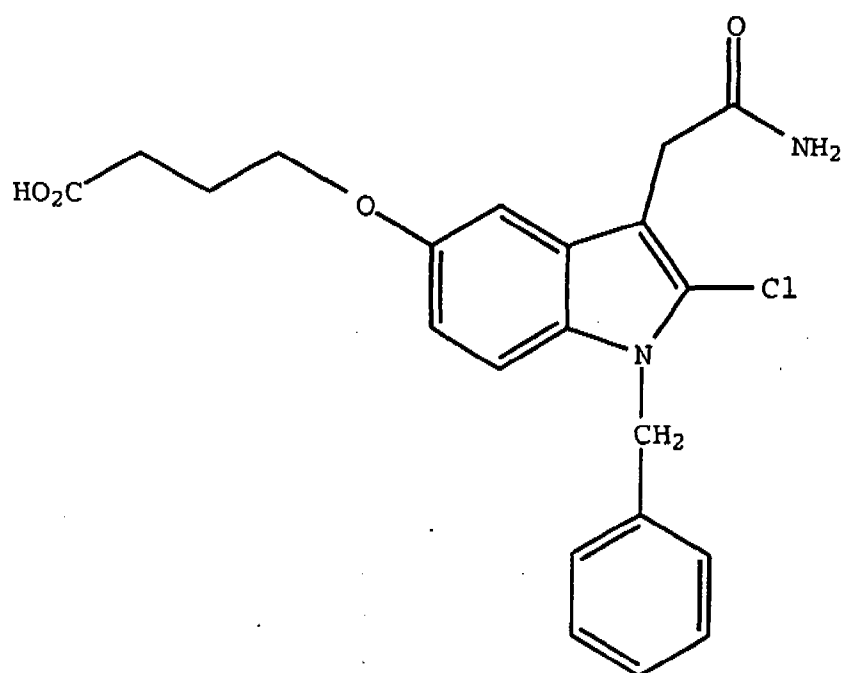
35



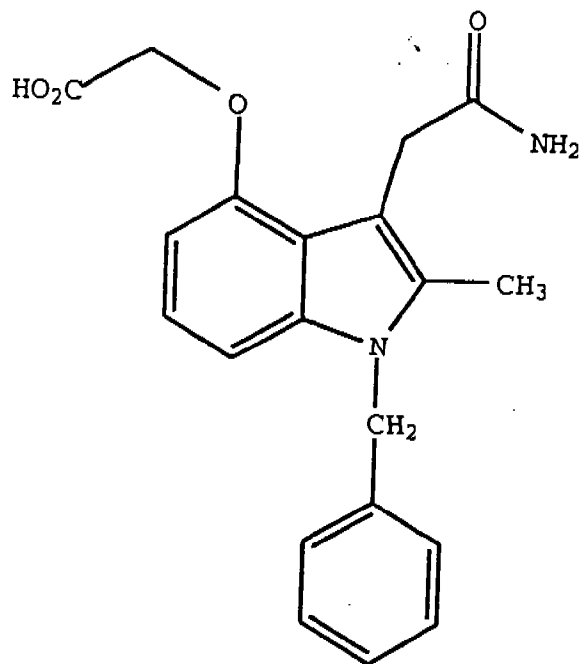
joissa n on 1 - 8, R₈₆ on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C₁₋₁₀-alkyyli, ja R₉₉ on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C₁₋₁₀-alkyyli.

5 Esimerkkejä uusista yhdisteistä, jotka ovat käyttökelpoisia tässä keksinnössä, ovat seuraavat:

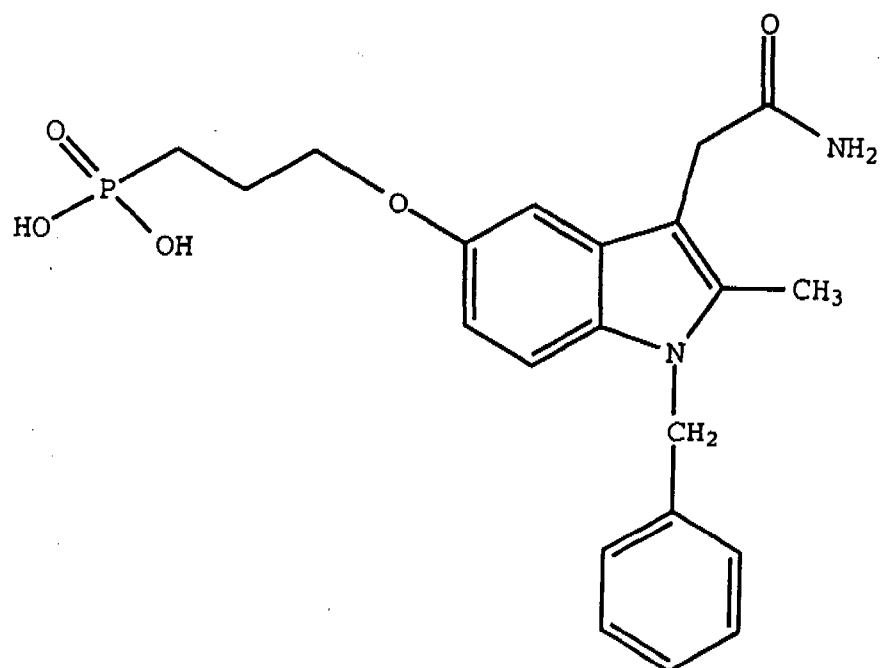
4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-kloori-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo, yhdiste, jolla on kaava:



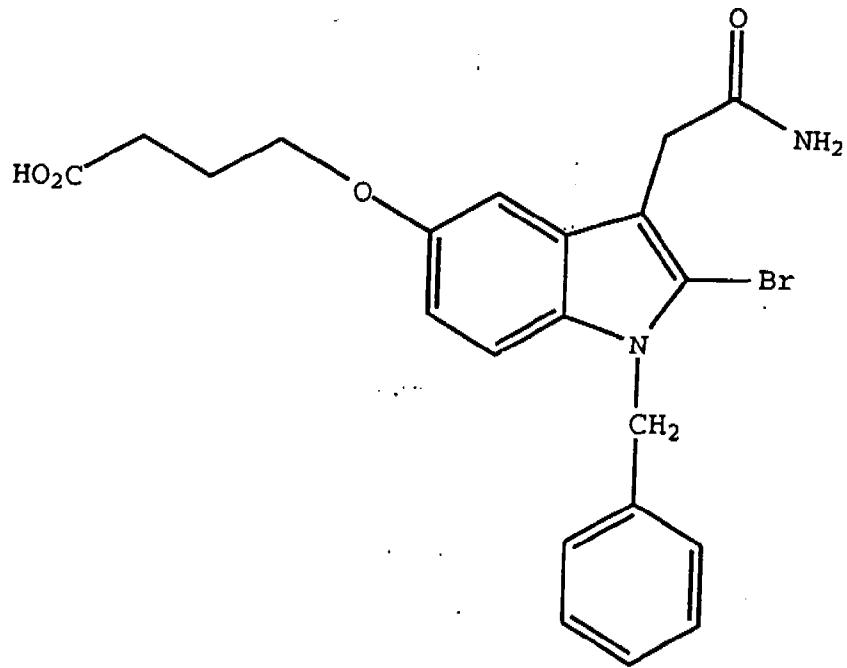
25 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahappo, yhdiste, jolla on kaava:



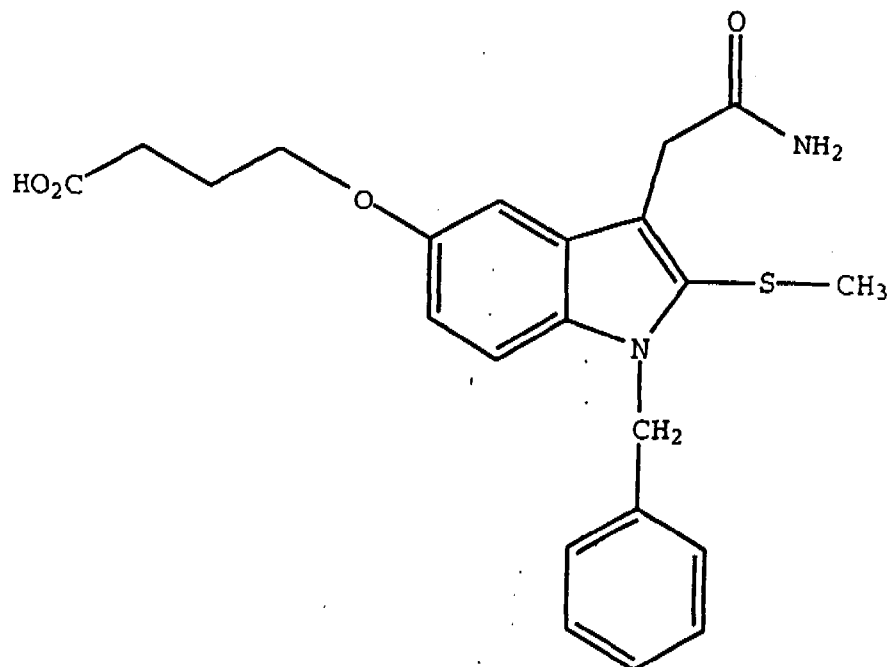
[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappo, yhdiste, jolla on kaava:



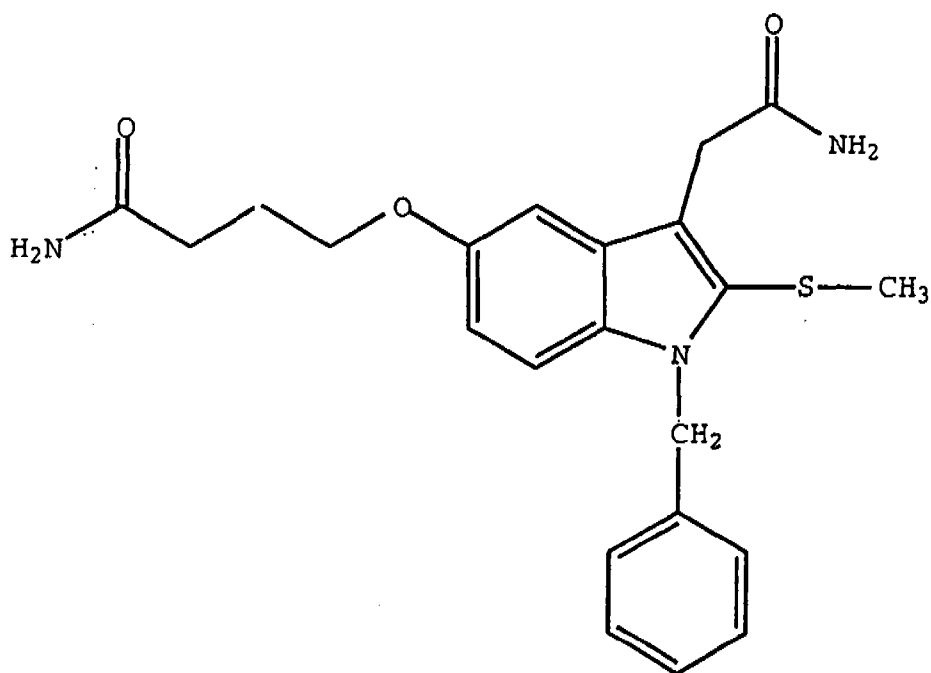
4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo, yhdiste, jolla on kaava:



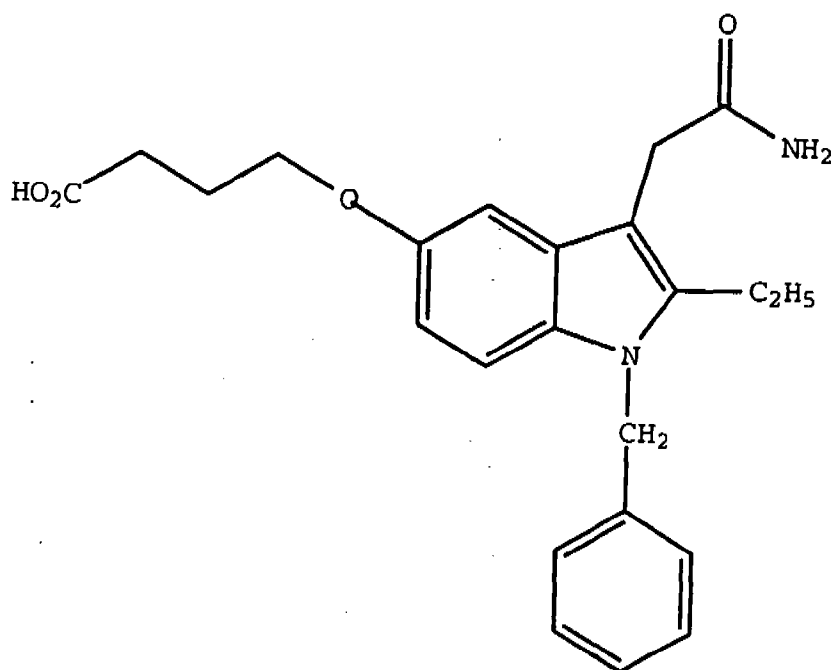
4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-(metyyllitio)-1-(fenyylime-
tyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo, yhdiste, jolla
on kaava:



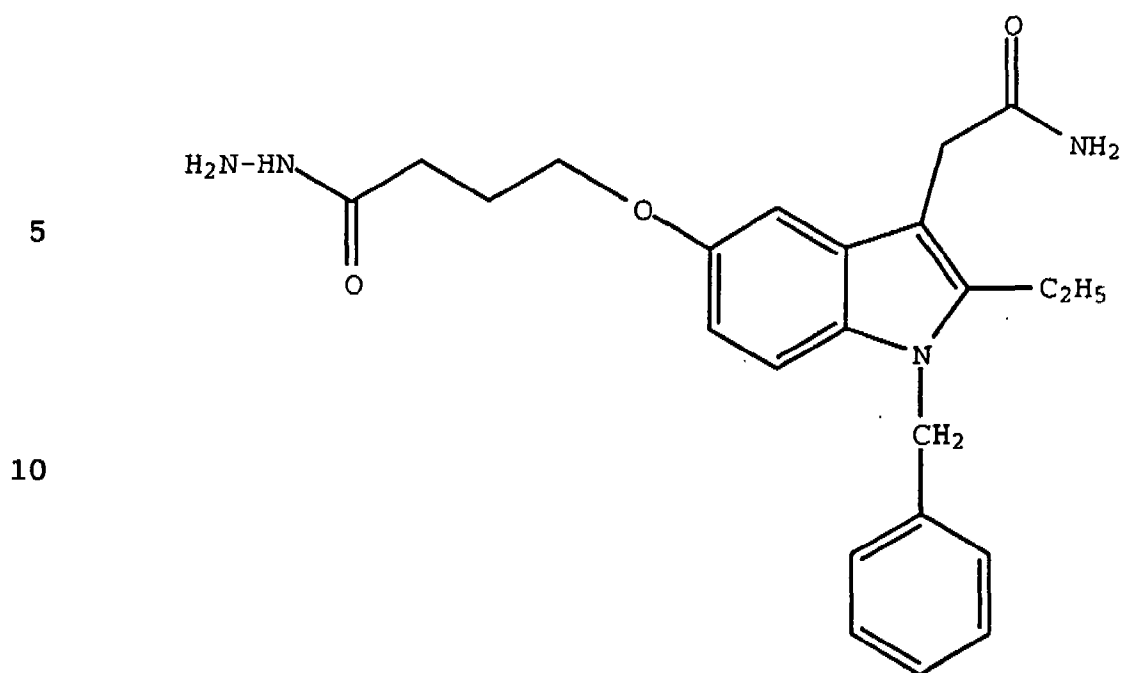
5-(4-amino-4-oksobutoksi)-2-(metyyllitio)-1-(fenyylimetyy-
li)-1H-indoli-3-asetamidi, yhdiste, jolla on kaava:



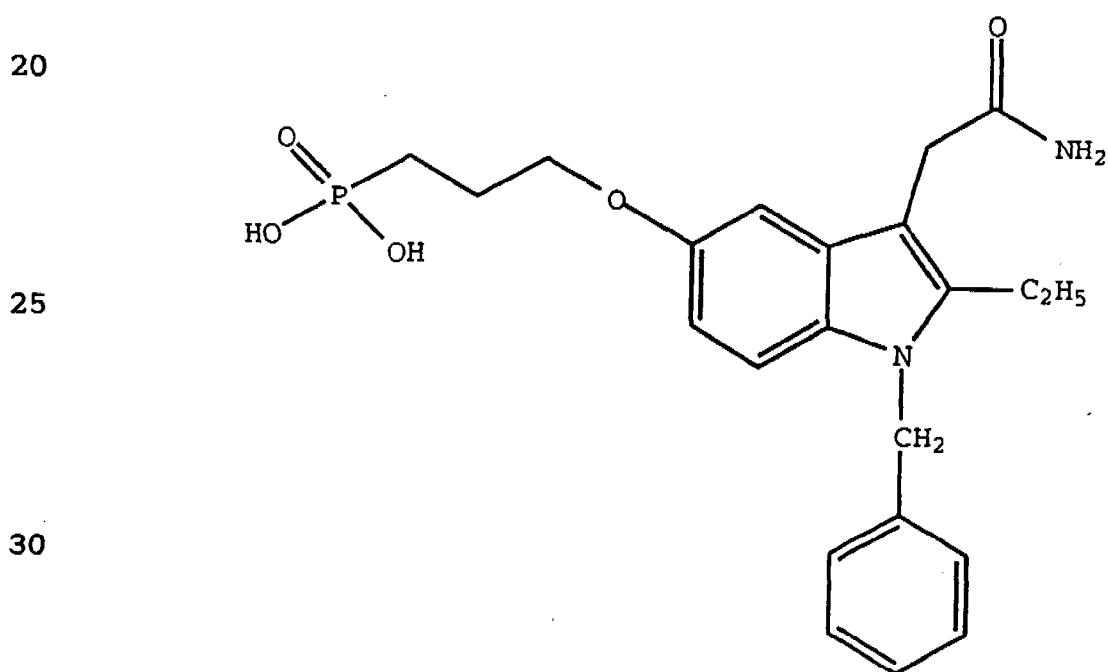
[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1-H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo, yhdiste, jolla on kaava:



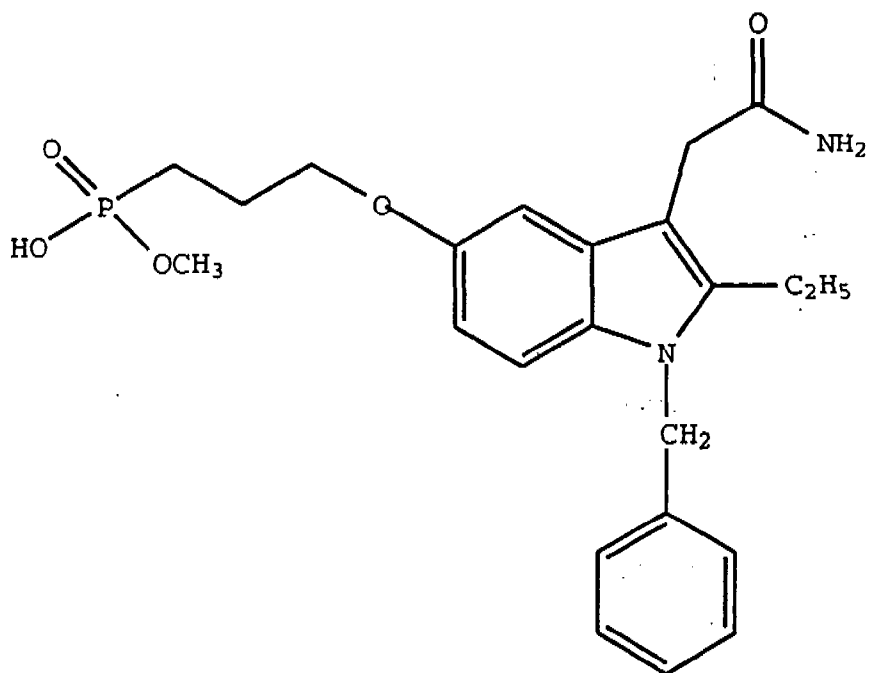
2-etyyli-5-(4-hydratsino-4-oksobutoksi)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi, yhdiste, jolla on kaava:



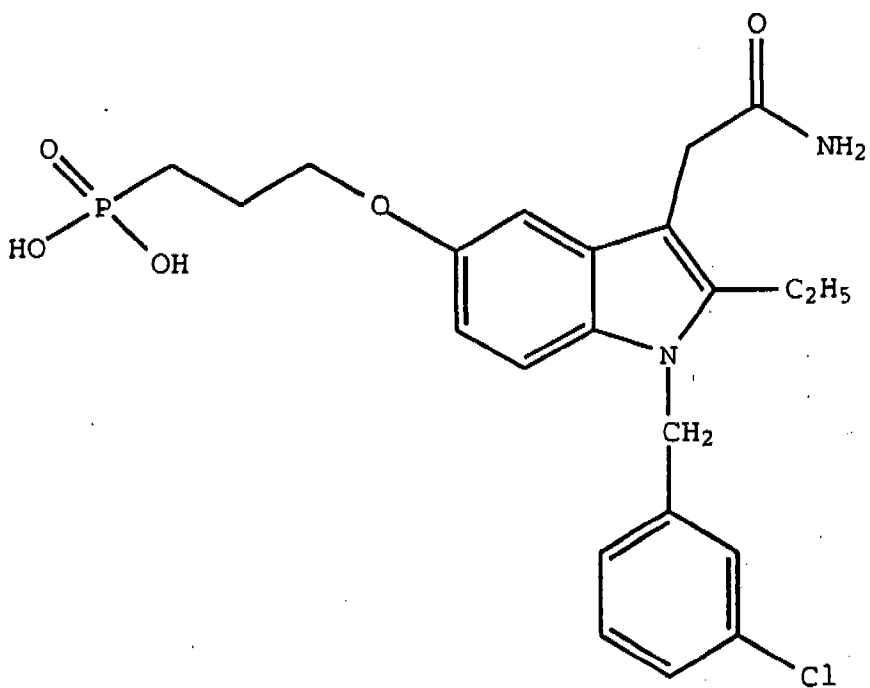
[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoni happo, yhdiste, jolla on kaava:



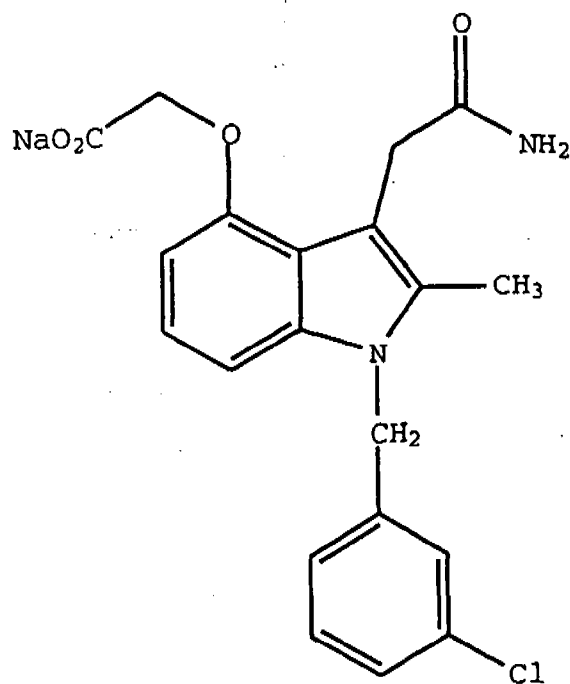
35 [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoni hapon monometyyliesteri, yhdiste, jolla on kaava:



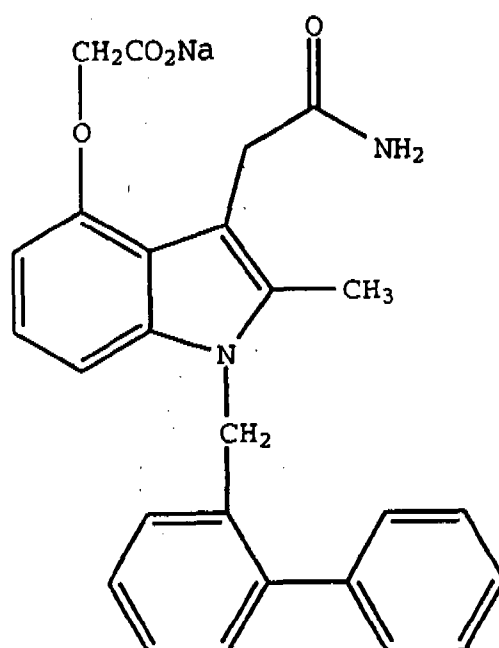
[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappo, yhdiste, jolla on kaava:



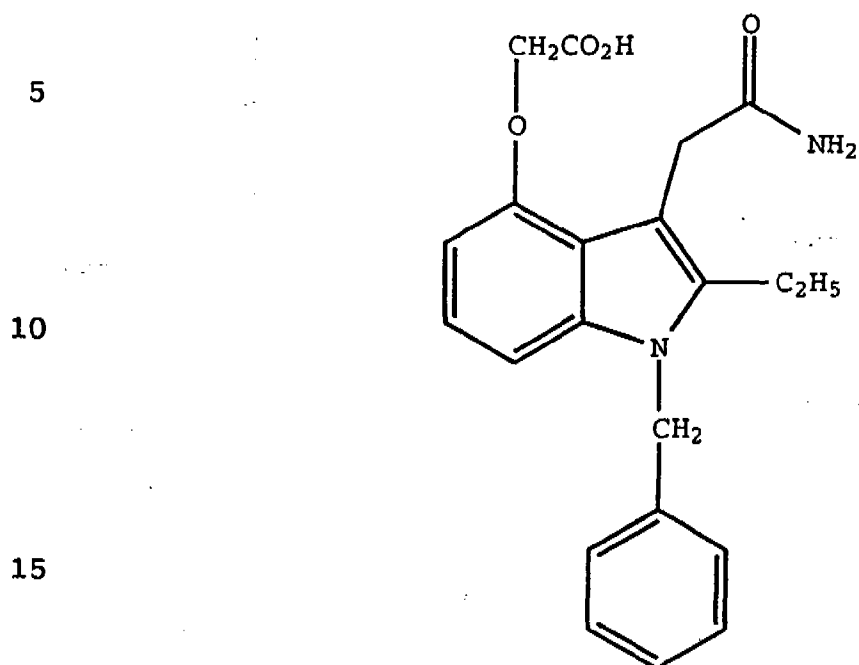
[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]metyyli]etikkahapon natrium-suola, yhdiste, jolla on kaava:



[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yyli)metyyli)-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon natriumsuola, yhdiste, jolla on kaava:

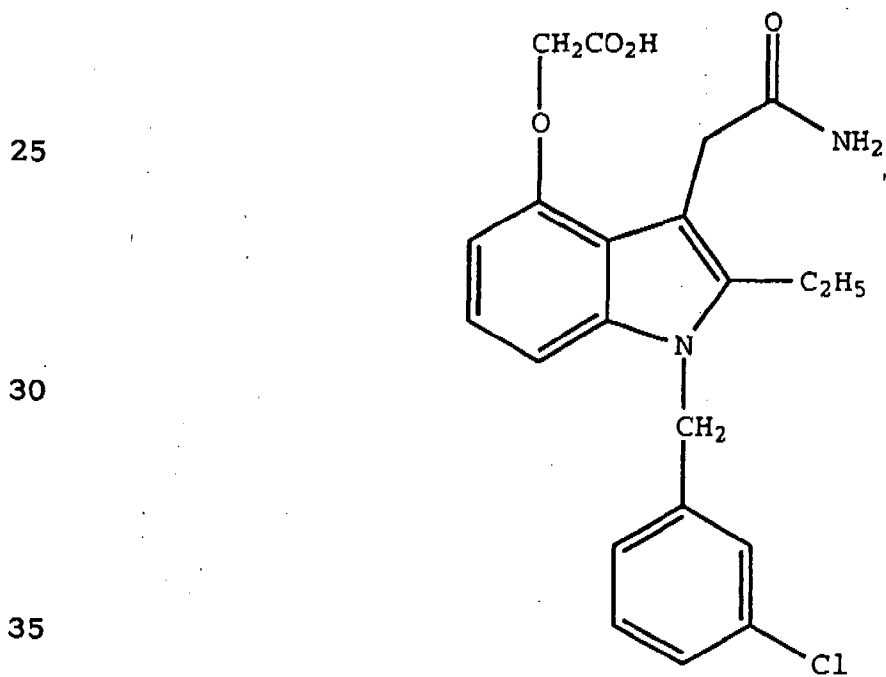


[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahappo, yhdiste, jolla on kaava:

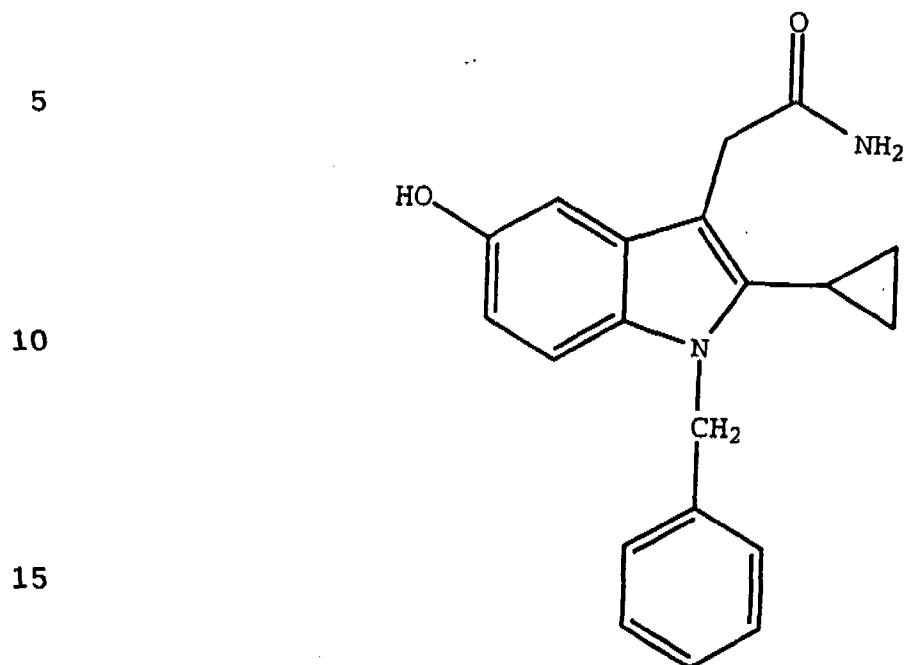


2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahappo, yhdiste, jolla on kaava:

20

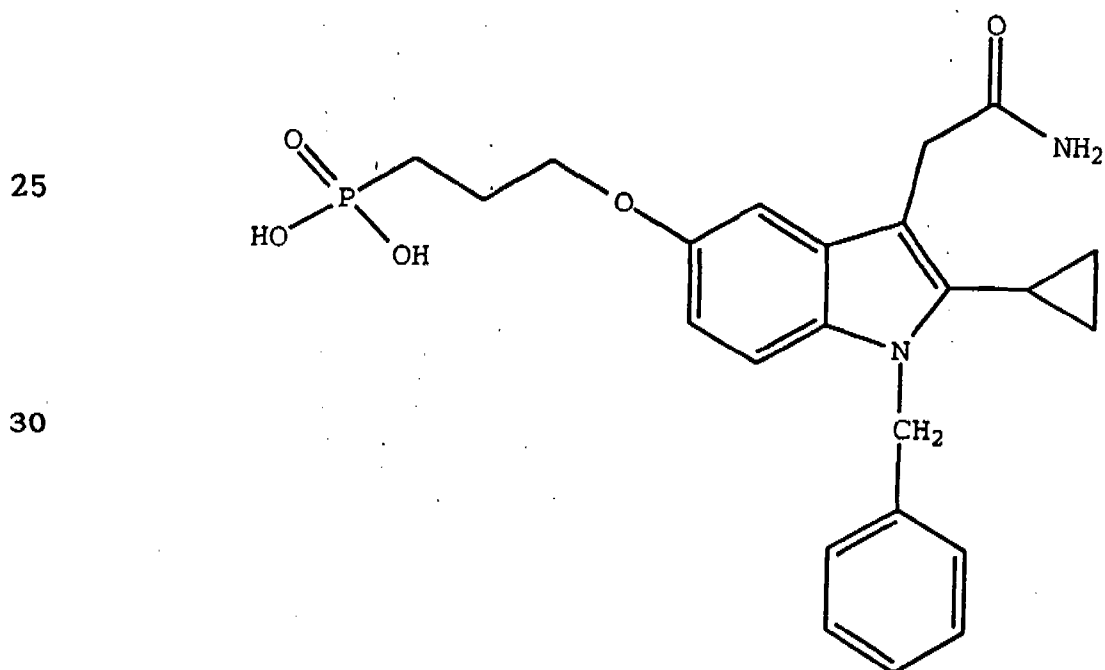


2-syklopropyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi, yhdiste, jolla on kaava:

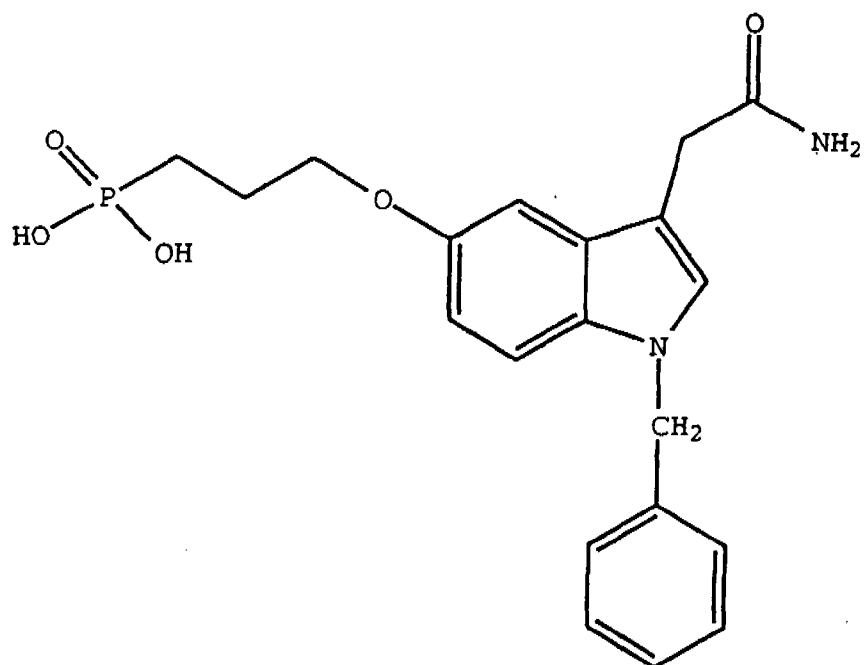


[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-syklopropyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoni happo, yhdiste, jolla on kaava:

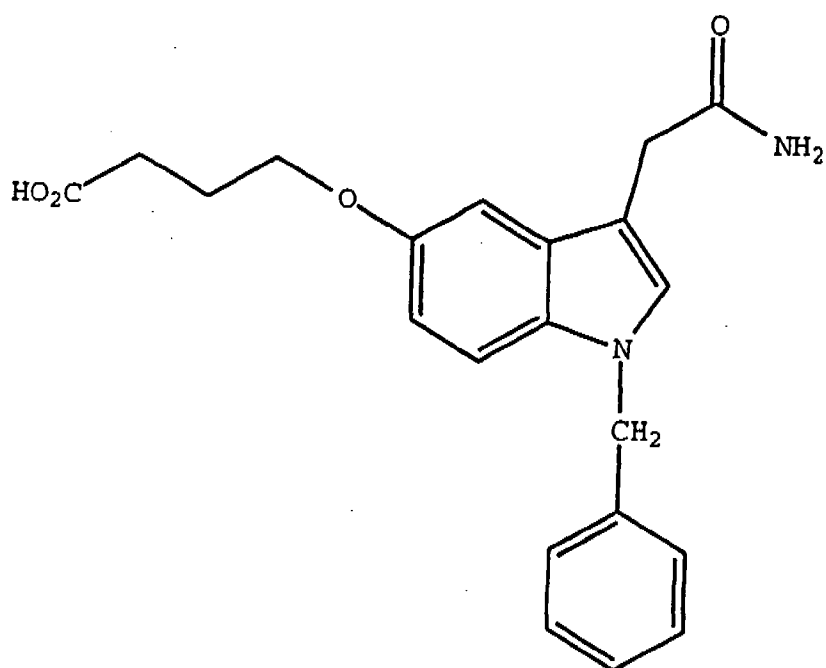
20



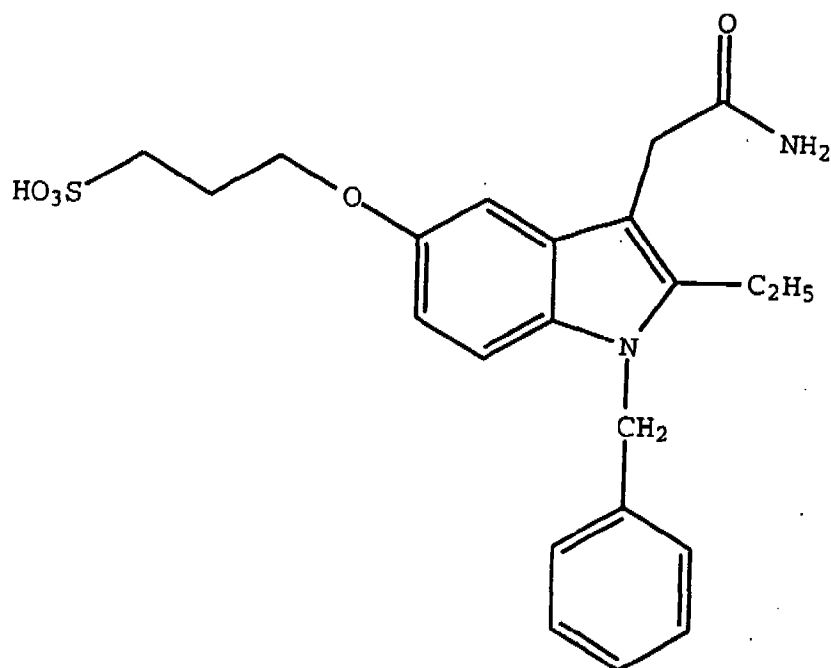
[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoni happo, yhdiste, jolla on kaava:



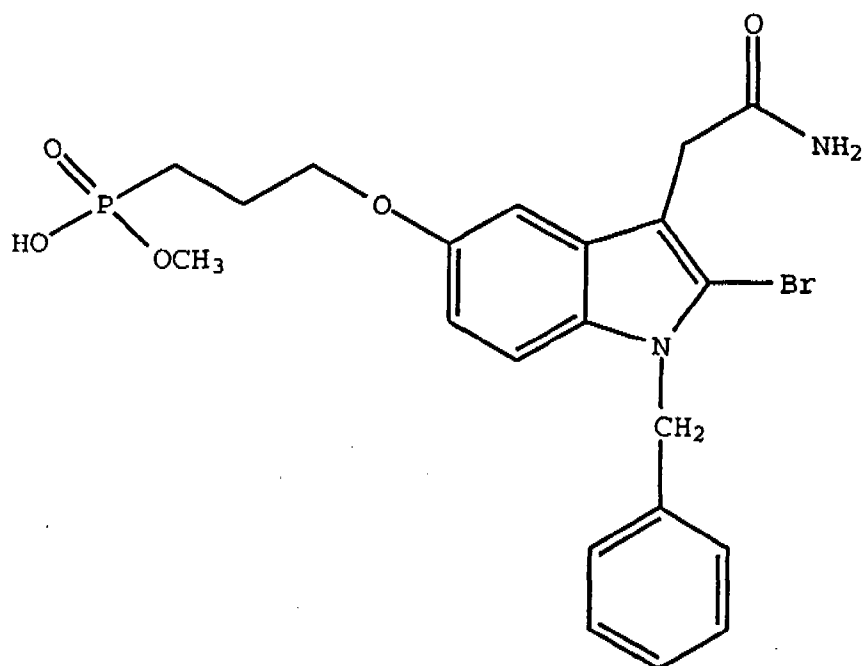
4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaani happo, yhdiste, jolla on kaava:



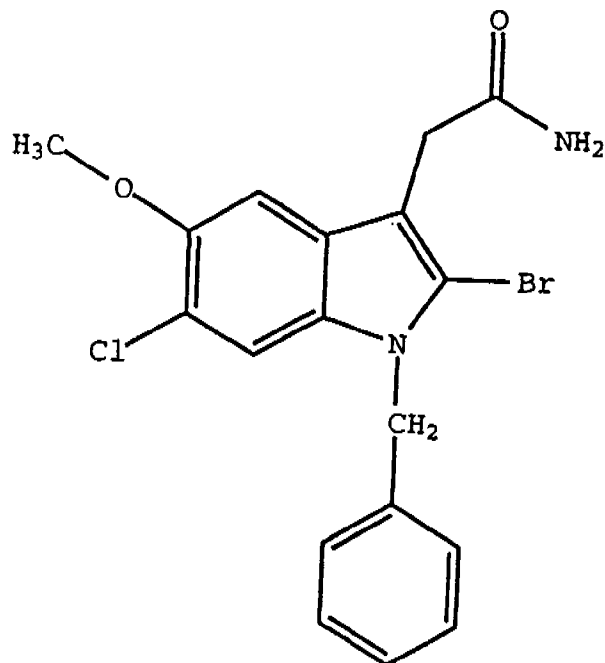
3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaani]sulfonihappo, yhdiste, jolla on kaava:



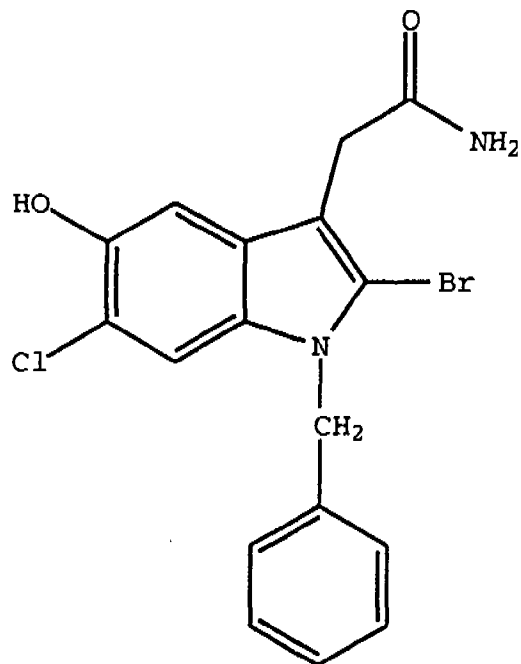
3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon monometyylies-
teri, yhdiste, jolla on kaava:



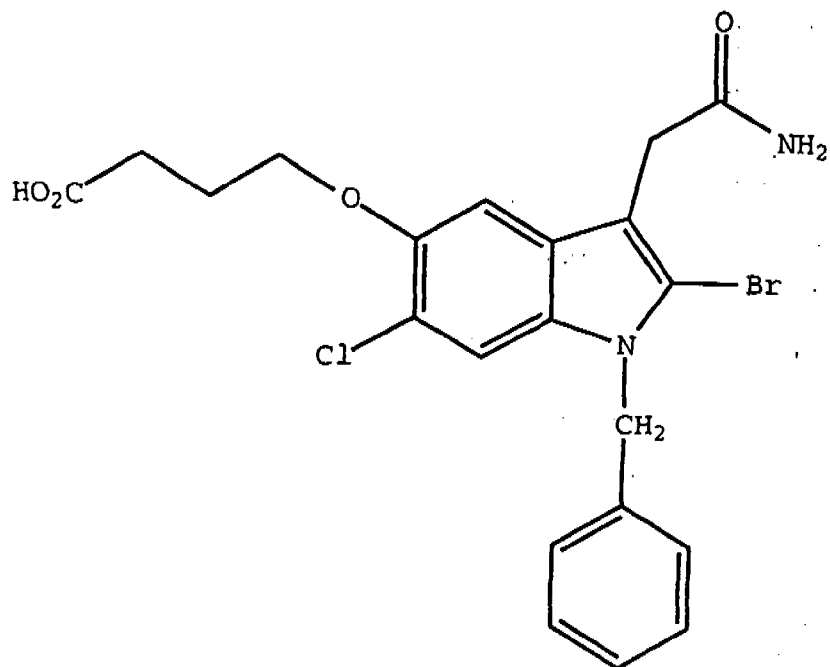
2-bromi-6-kloori-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidi, yhdiste, jolla on kaava:



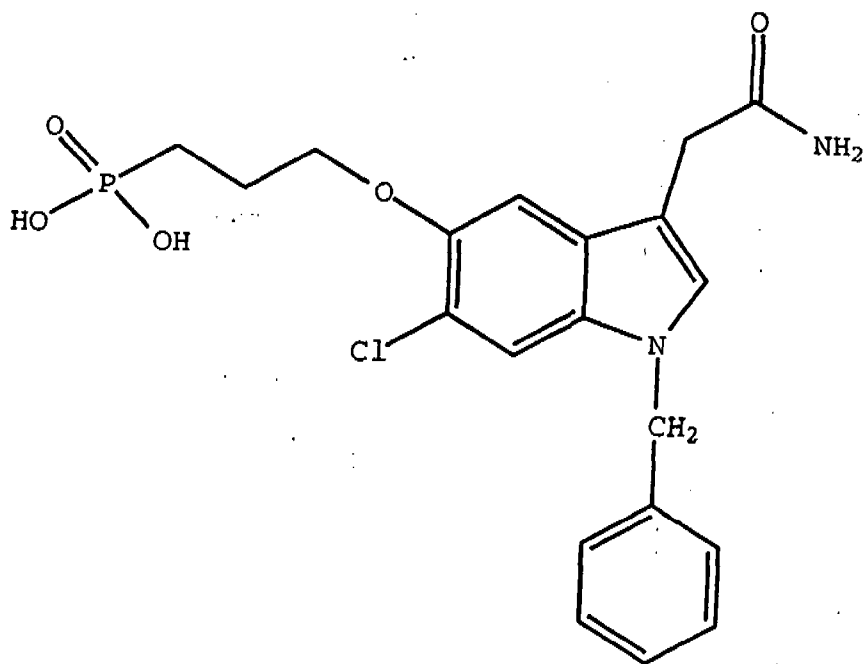
2-bromi-6-kloori-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidi, yhdiste, jolla on kaava:



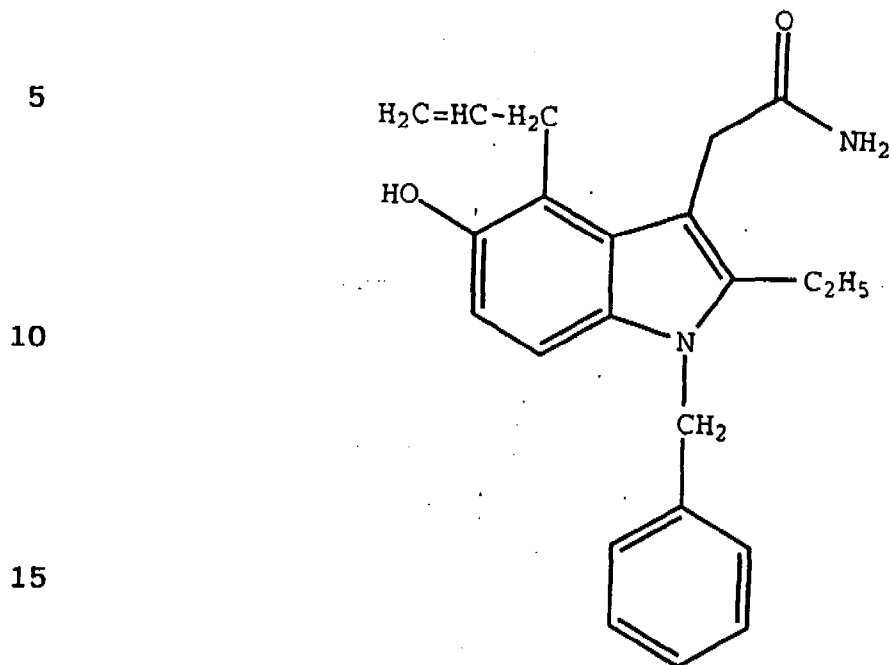
4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-6-kloori-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo, yhdiste, jol-
la on kaava:



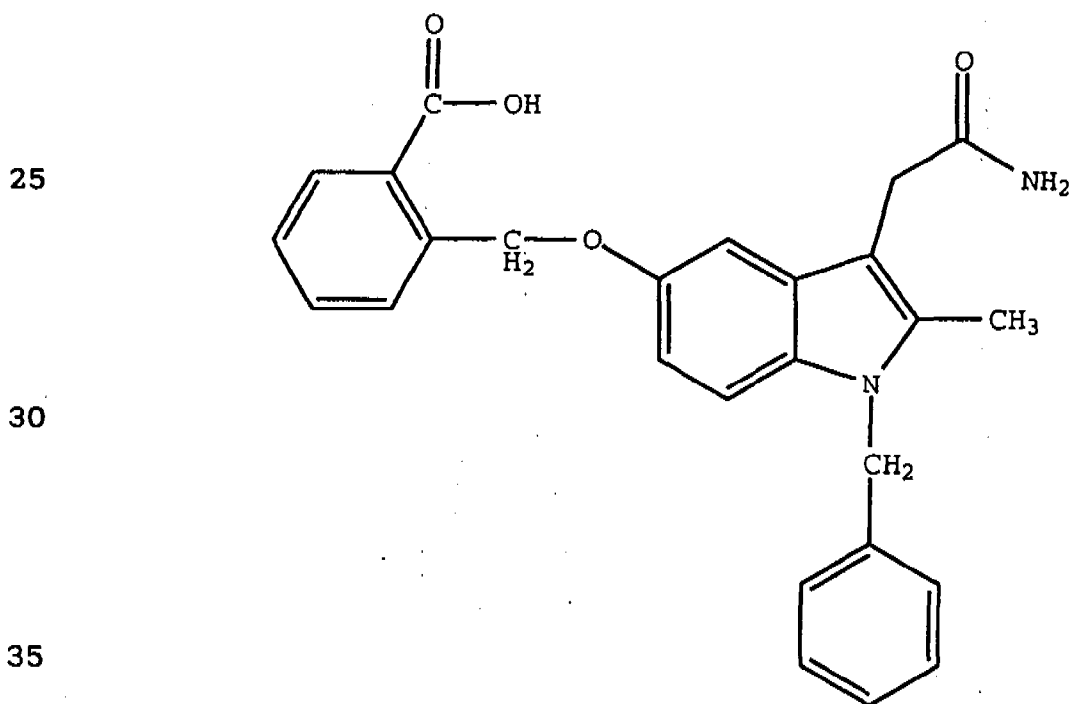
3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-6-kloori-1-(fenyylimetyy-
li)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappo, yhdiste,
jolla on kaava:



4-allyyli-2-etyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-
liasetamidi, yhdiste, jolla on kaava:



20 2-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehappo, yhdiste, jolla on kaava:



ja kunkin edellä mainitun yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Edellä esitettyjen kaavojen A, I, II, III, IV, V, VI mukaisten 1H-indoli-3-asetamidiyhdisteiden ja edellä mainittujen spesifisten yhdisteiden suolat muodostavat keksinnön lisäaspektin. Niissä tapauksissa, joissa keksinnön mukaisissa yhdisteissä on happamia tai emäksisiä funktionaalisia ryhmiä, voidaan muodostaa erilaisia suoloja, jotka ovat vesiliukoisempia ja fysiologisesti sopivampia kuin alkuperäinen yhdiste. Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista ovat näihin kuitenkin rajoittumatta alkali- ja maa-alkalisuolat, kuten litium, natrium, kalium, kalsium, magnesium, alumiini ja niiden kaltaiset. Suolat valmistetaan sopivasti vapaasta haposta käsittelemällä happoa liuoksessa emäksellä tai suorittamalla hapolle ioninvaihtohartsikäsittely.

Määritelmään sisältyvät farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jotka ovat tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden suhteellisen ei-toksisia, epäorgaanisia ja orgaanisia emäsadditiosuoloja, esimerkiksi ammonium-, kvaternaariset ammonium- ja amiinikationit, jotka on saatu typpipitoisista emäksistä (esim. saatu glukosamiinista, morfoliinista, koliinista tai dietyyliamiinista), jotka ovat riittävän emäksisiä muodostaakseen suoloja tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden kanssa [ks. esimerkiksi S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Phar. Sci., 66: 1 - 19 (1977)]. Lisäksi tämän keksinnön mukaisen yhdisteen emäksinen ryhmä (emäksiset ryhmät) voidaan saattaa reagoimaan sopivien orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa, jolloin muodostuu suoloja, kuten asetaattia, bentseenisulfonaattia, bentsoaattia, bikarbonaattia, bisulfaattia, bitartraattia, boraattia, bromidia, kamsylaattia, karbonaattia, kloridia, klavulanaattia, sitraattia, kloridia, edetaattia, edisylaattia, estolaattia, esylaattia, fluoriidia, fumaraattia, gluseptaattia, glukonaattia, glutamaat-

tia, glykolyyliarsanilaattia, heksyyliresorsinaattia, bromidia, kloridia, hydroksinaftoaattia, jodidia, isotionaattia, laktaattia, laktobionaattia, lauraattia, malaattia, malseaattia, mandelaattia, mesylaattia, metyylibromidia, metyylinitraattia, metyyli.sulfaattia, mukaattia, napsylaattia, nitraattia, oleaattia, oksalaattia, palmitaattia, pantotenaattia, fosfaattia, polygalakturonaattia, salisy-laattia, stearaattia, subasetaattia, sukkinaattia, tannaattia, tartraattia, tosylaattia, trifluoriasetaattia, trifluorimetaanisulfonaattia tai valeraattia.

Tietyissä keksinnön mukaisissa yhdisteissä on yksi tai useampia kiraalikeskuksia, ja ne voivat siten esiintyä optisesti aktiivisissa muodoissa. Samoin, kun yhdisteet sisältävät alkenyyli- tai alkenyleeniryhmän, on olemassa yhdisteiden cis- ja trans-isomeeristen muotojen mahdollisuus. R- ja S-isomeerit ja niiden seokset, mukaan lukien raseemiset seokset sekä cis- ja trans-isomeerien seokset, sisältyvät tähän keksintöön. Muita asymmetrisiä hiiliatomeja voi olla läsnä substituenttiryhmässä, kuten alkyyli-ryhmässä. Kaikkien tällaisten isomeerien sekä niiden seosten tarkoitetaan sisältyvän keksintöön. Jos halutaan saada tietty stereoisomeeri, se voidaan valmistaa alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä käyttäen stereospesifisiä reaktioita käyttäen lähtöaineita, jotka sisältävät asymmetrisiä keskuksia ja ovat jo isomeereiksi erotettuja, tai vaihtoehtoisesti menetelmillä, joilla saadaan stereoisomeerien seoksia, ja sitten erottamalla ne isomeereiksi tunnetuilla menetelmillä.

Lääkkeen esiasteet ovat keksinnön mukaisten yhdisteiden johdannaisia, joissa on kemiallisesti tai metaboli-
sesti lohkeavia ryhmiä ja jotka muuttuvat solvolyyysillä tai fysiologisissa olosuhteissa keksinnön mukaisiksi yhdisteiksi, jotka ovat farmaseuttisesti aktiivisia in vivo. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden johdannaiset ovat aktiivisia sekä happo- että emäsjohdannaismuodoissaan,

mutta happojohdannaismuodolla on usein etuina liukoisuus, kudosityhteensopivuus tai viivytetty vapautuminen nisäkäsorganismiin (ks. Bundgard, H., Design of Prodrugs, s. 7 - 9, 21 - 24, Elsevier, Amsterdam 1985). Lääkkeen esiasteita

5 ovat alan ammattimiehen hyvin tuntemat happojohdannaiset, kuten esimerkiksi esterit, jotka on valmistettu alkuperäisen happaman yhdisteen reaktiolla sopivan alkoholin kanssa, tai amidit, jotka on valmistettu alkuperäisen happoyhdisteen reaktiolla sopivan amiinin kanssa. Yksinkertaiset

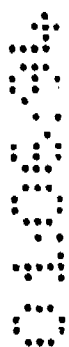
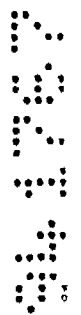
10 alifaattiset tai aromaattiset esterit, jotka on saatu tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä riippuvista happamista ryhmistä, ovat edullisia lääkkeen esiasteita. Joissakin tapauksissa on toivottavaa valmistaa kaksoisesterityyppisiä lääkkeen esiasteita, kuten (asyylioksi)alkyyliestereitä tai ((alkoksikarbonyyli)oksi)alkyyliestereitä.

15

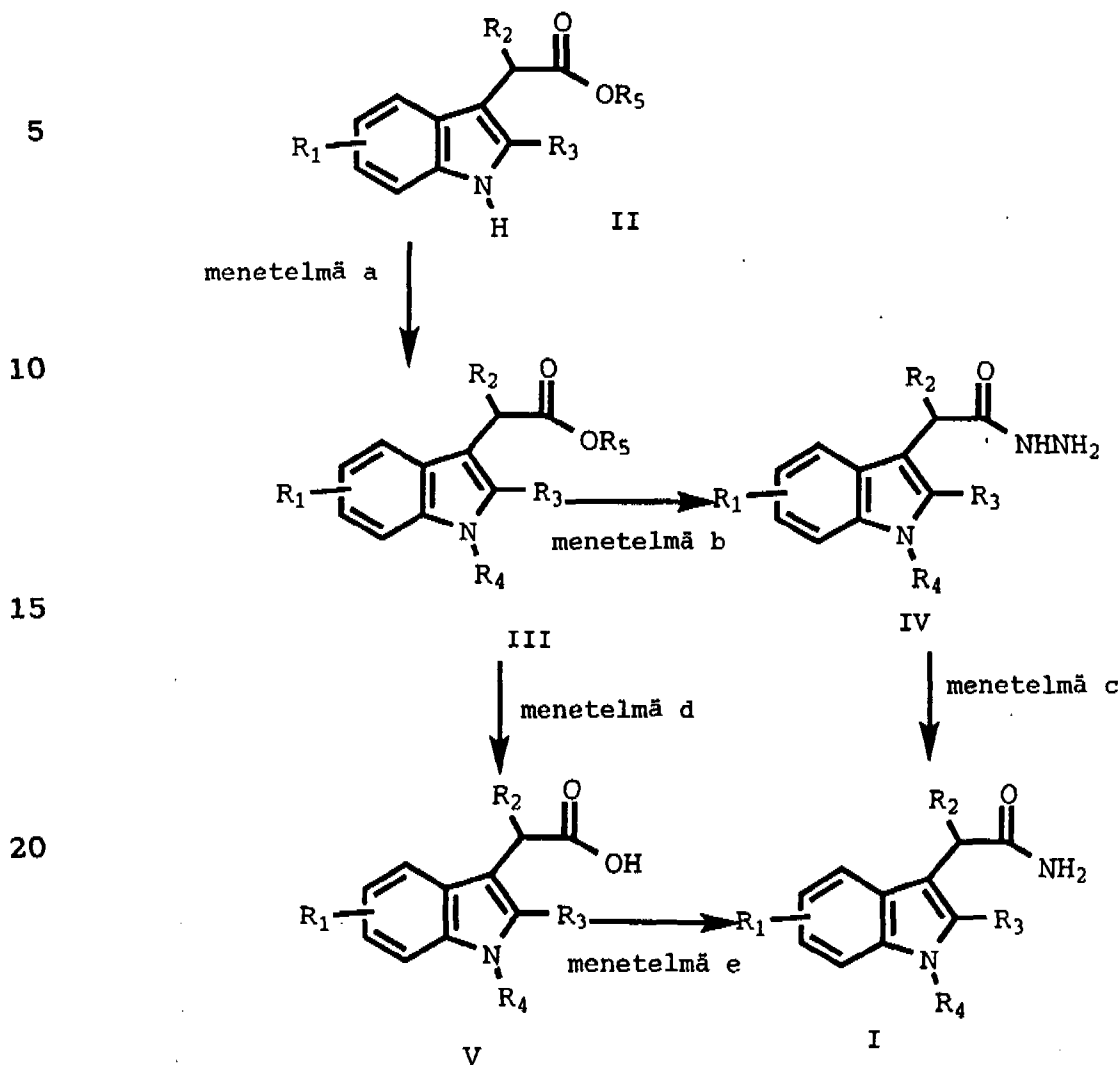
Synteesimenetelmät

Rakenteen (I) omaavien 1H-indoli-3-asetamidien synteesi voidaan toteuttaa tunnetuilla menetelmillä. Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden synteeseihin käyttökelpoiset menetelmät on esitetty seuraavissa reaktiokaavioissa:

20



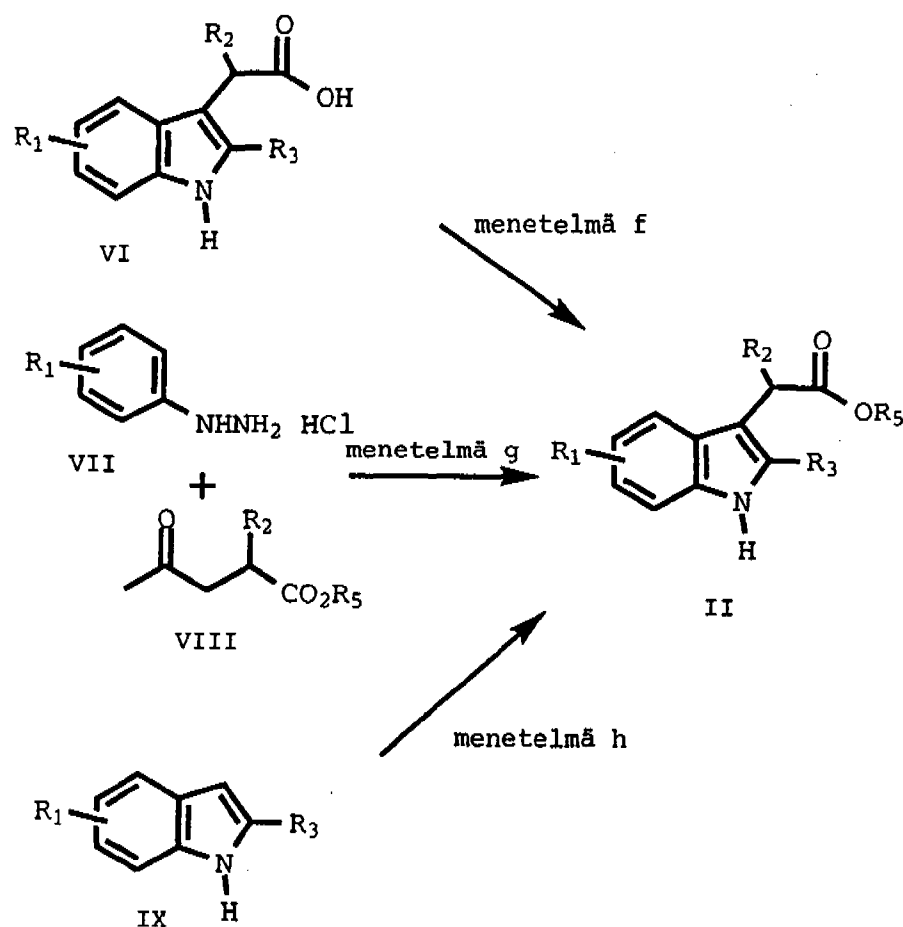
Kaavio 1



Ensimmäisessä kaaviossa 1H-indoli-3-etikkahappoes-
 terit, II, voidaan helposti alkyloida alkyylihalogenidilla
 tai aryylialkyylihalogenidilla liuottimessa, kuten N,N-di-
 metyyliformamidissa (DMF:ssa) emäksen läsnä ollessa (mene-
 telmä a), jolloin saadaan välituote-1-alkyyli-1H-indoli-3-
 etikkahappoestereitä, III. Emäkset, kuten kalium-t-butok-
 sidi ja natriumhydridi, ovat käyttökelpoisia. On edullista
 saattaa indoli, II, reagoimaan emäksen kanssa, jolloin
 muodostuu ensin yhdisteen II suola, ja sitten lisätä alkyy-
 lointiaine. Käsittelemällä 1-alkyyli-1H-indoli-3-etikka-

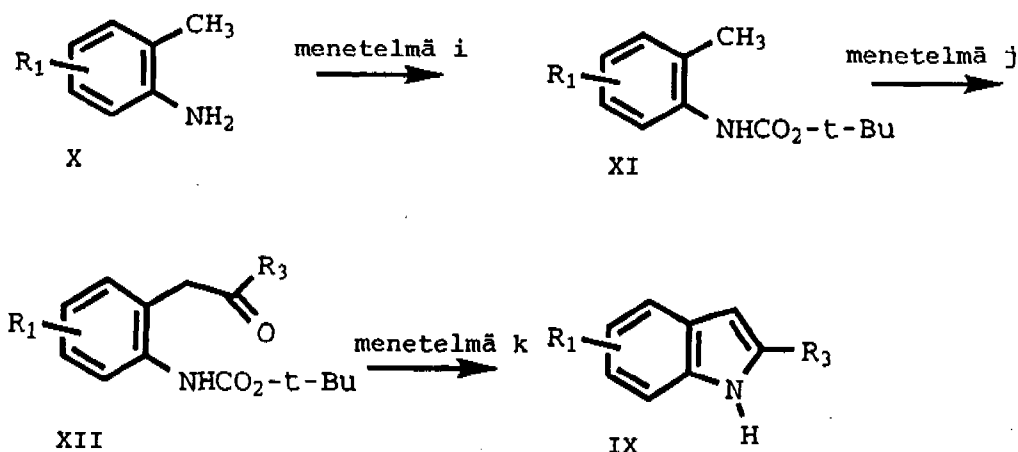
happoestereitä, III, hydratsiinilla tai hydratsiinihydraatilla etanolissa (menetelmä b) saadaan haluttuja 1-alkyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsideja, IV. Tämä kondensaatio yhdisteen IV muodostamiseksi voidaan toteuttaa liuottimen refluksoitumislämpötilassa 1 - 24 tunnin aikana. Etikkahappohydratsidit, IV, hydrataan, jolloin saadaan asetamideja, I, kuumentamalla Raney-nikkelin kanssa etanolissa (menetelmä c). Välituote-etiikkahappoesterit, III, voidaan ensin hydrolysoida etikkahappojohdannaisiksi, V (menetelmä d), joista saadaan käsittelemällä alkyylikloroformaatilla ja sen jälkeen vedettömällä ammoniakilla myös amideja, I (menetelmä e).

Kaavio 2



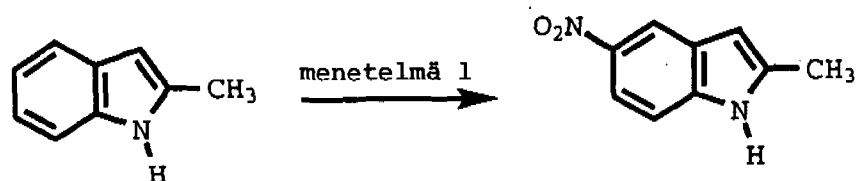
Välituote-1H-indoli-3-etikkahappoesterit, II, voidaan saada useilla synteettisillä reaktioteilla kuten kaaviossa 2 on kuvattu. 1H-indoli-3-etikkahapot, VI, esteröityvät helposti alkoholissa, kuten metanolissa, vahvan hapon, kuten rikkihapon, läsnä ollessa (menetelmä f), jolloin saadaan yhdiste II. Substituoidut fenyylihydratsiinit, VII, voidaan saattaa reagoimaan levuliinihappojohdannaisien, VIII, kanssa hyvin tunnetulla Fisher-indolisynteesillä (menetelmä g), jolloin saadaan (katso viite B. Carlin ja E.E. Fisher, J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 3421) suoraan indoli II. Yleensä käytetään liuottimena etanolia refluksointilämpötilassa ja vetykloridia happokatalyyttinä. Indolit, IX, joiden 3-asema on substituoimaton, voidaan alkyloida muodostamalla ensin yhdisteen IX sinkkisuoloja ja käsittelemällä näitä suoloja alkyyli-2-bromialkanoaatilla (ks. viite Yoshihiko Ito, Hideaki Sato, Masahiro Murakami, J. Org. Chem., 1991, 56, 4864 - 4867) menetelmässä h, jolloin saadaan yhdiste II. Yhdisteen IX sinkkisuolat voidaan valmistaa saattamalla indolit IX ensin reagoimaan n-butyylilitiumin kanssa käyttäen tetrahydrofuraa liuottimena ja sitten sinkkikloridin kanssa eetterissä. Tämän reaktion liuotin tavallisesti vaihdetaan sinkkisuolan muodostuksen jälkeen tolueeniksi poistamalla eetteri- ja THF-liuotin alipaineessa ja lisäämällä tolueenia.

Kaavio 3



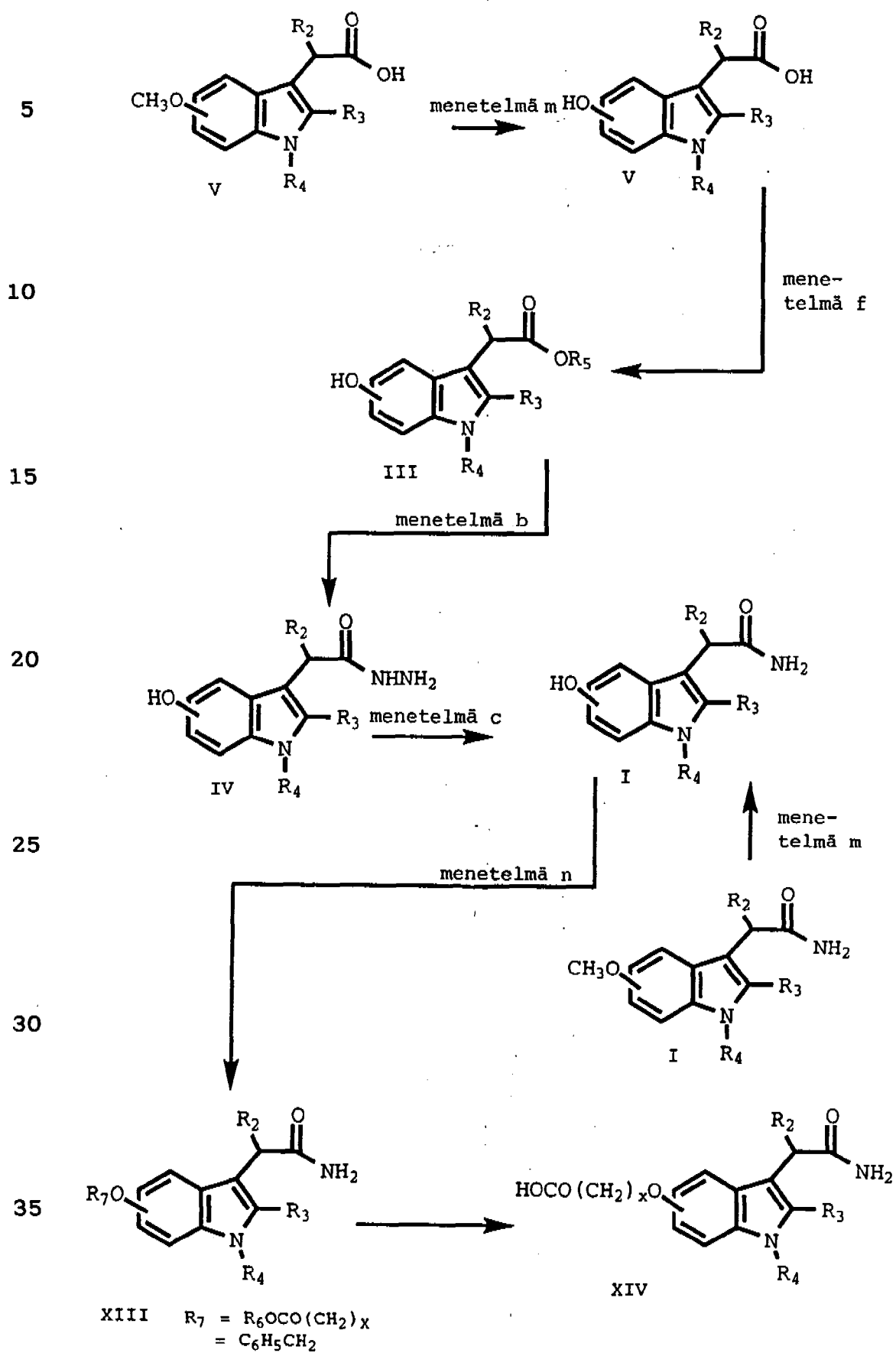
Edelleen substituoiduille yhdisteen IX johdannaisille käytetään kaavion 3 reaktioita (ks. viite Robin D. Clark, Joseph M. Muchowski, Lawrence E. Fisher, Lee A. Flippin, David B. Repke, Michel Souchet, *Synthesis*, 1991, 871 - 878).

Kaavio 4



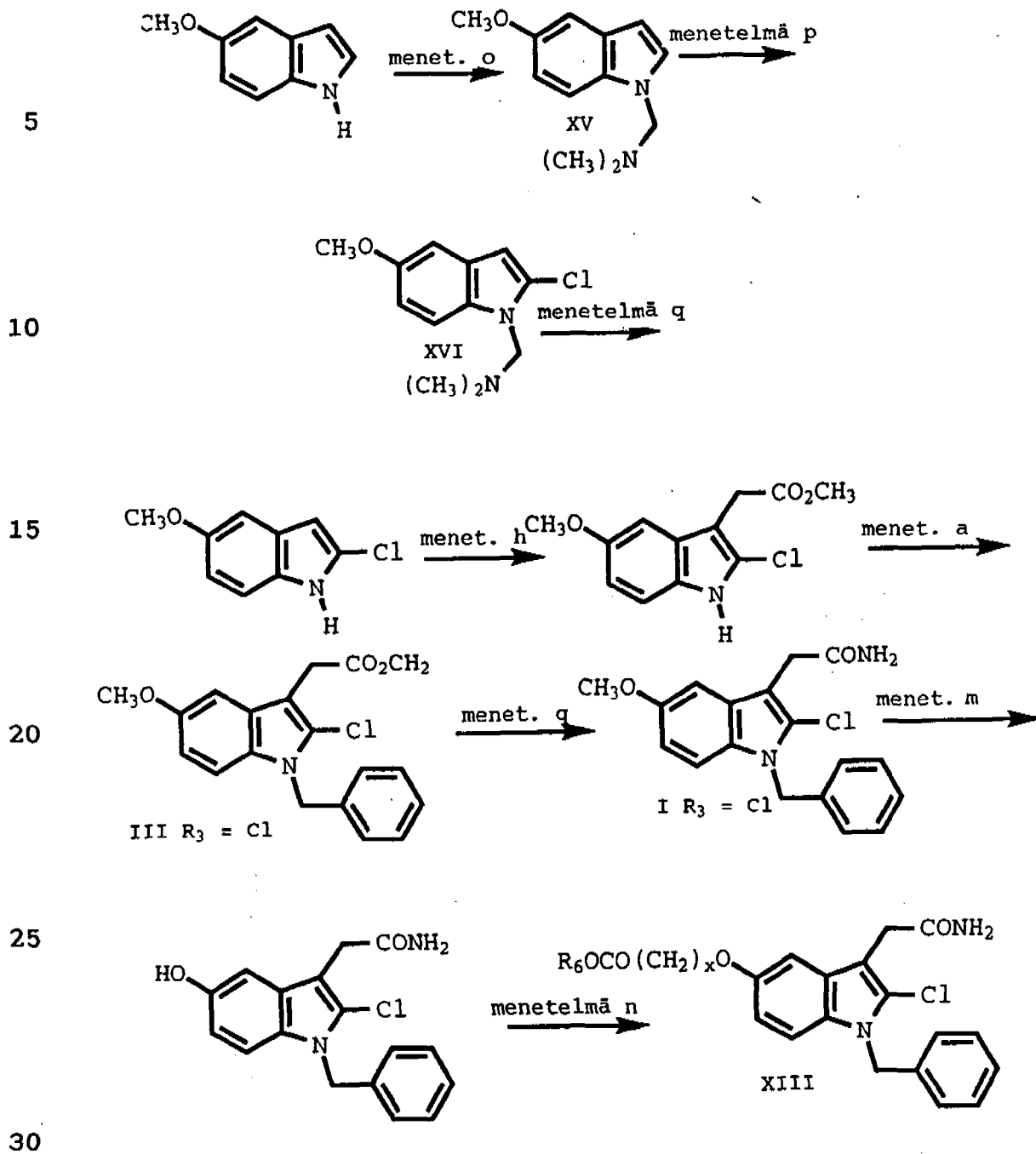
Orto-metyylianiiliineja, X, käsitellään di-tert-butyylidikarbonaatilla THF:ssä refluksointilämpötilassa (menetelmä i), jolloin saadaan N-tert-butoksikarbonyylianiiliineja, XI. Yhdisteen XI dianioni muodostetaan THF:ssä käsittelemällä kahdella ekvivalentilla sek-butyylilitiumia ja saattamalla reagoimaan yhden ekvivalentin kanssa N-metoksi-N-metyylialkaanihappoamidia, jolloin saadaan (menetelmä j) aryyliketoni, XII. Käsiteltäessä trifluorietikkahapolla (menetelmä k) kumpikin näistä ketoneista syklisoituu ja niiden tyyppistä poistuu suojaus, jolloin saadaan indoleita, IX. IX-tyyppiset indolit, joiden 5-asema on substituoitu nitrolla (ks. viite Wayland E. Noland, Lowell R. Smith, ja Donald C. Johnson, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 2262 - 2266) saadaan lisäämällä natriumnitraattia sopivaan indoliin, joka on aikaisemmin liuotettu rikkihappoon (menetelmä l).

Kaavio 5



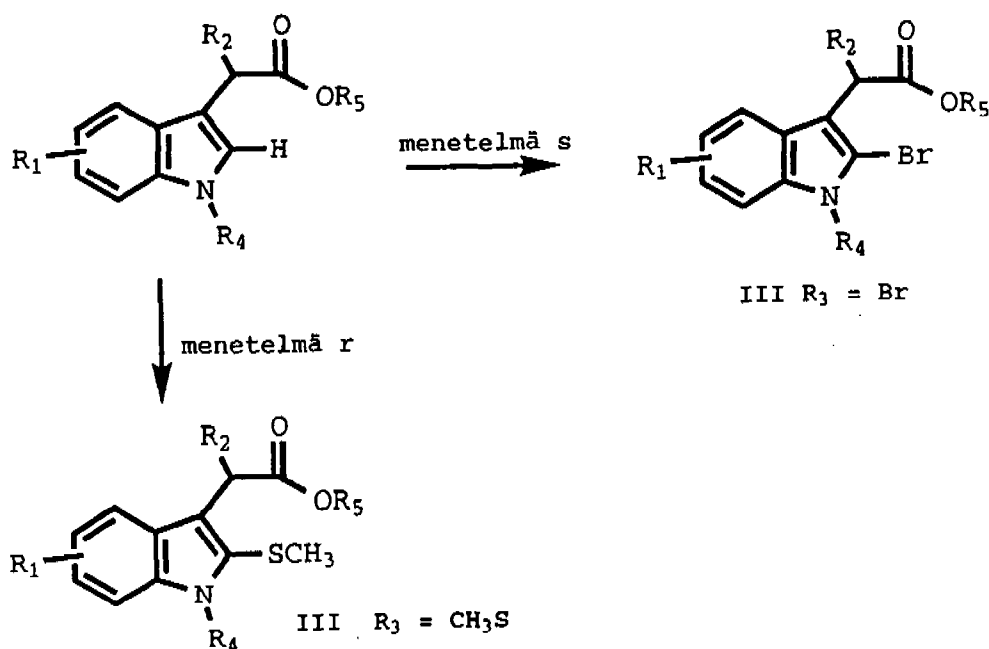
Yhdisteen I johdannaisten saamiseksi, joissa R_1 -substituentti on 5-hydroksi tai muu alkoksi kuin metoksi, käytetään kaaviossa 5 kuvattuja menetelmiä. 5-metoksi-indoli-3-etikkahapot demetyloituvat helposti (menetelmä m) käsittelemällä niitä BBR_3 :lla (ks. viite Tsung-Ying Shen ja Charles A. Winter, Adv. Drug Res., 1977, 12, 176), jolloin saadaan 5-hydroksi-indoli, V, josta valmistetaan aikaisemmin kuvatuilla menetelmillä yhdiste I, jossa R_1 on hydroksi. 1H-indoli-3-asetamidit, joissa R_1 on 4- tai 5- tai 6-metoksi, voidaan myös helposti demetyloida yhdisteeksi I (R_1 = hydroksi) menetelmällä m. Nämä yhdisteet voidaan sitten alkyloida, jolloin saadaan rakenteen XIII omaavia yhdisteitä. Kun käytetään alkyyliaakrylaatteja, saadaan yhdisteen XIII johdannaissia, joissa x on 2. Bromiasetaateista ja 4-bromibutyraateista saadaan rakenteen XIII omaavia estereitä, joissa x on 1 ja vastaavasti 3. Bentsyylihalogenidien käytöllä saadaan fenyylimetyylijohtannainen. Kaikki yhdisteet, joissa R, sisältää esteriryhmän, voidaan muuttaa karboksyylihappoekvivalenteikseen, XIV.

Kaavio 6



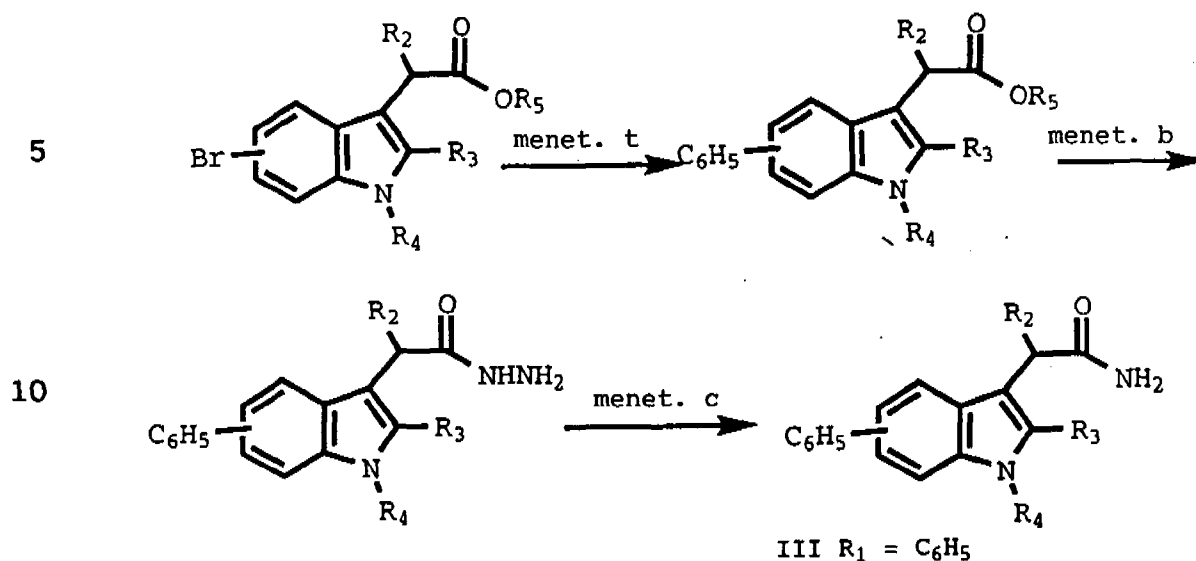
2-kloori-1H-indoli-3-asetamidit valmistetaan parhaiten kaaviossa 6 esitetyillä reaktioilla. Yhdisteen XV 1-dimetyyliaminosubstituenttia käytetään suoraan 2-aseman litioimiseen sek-butyylilitiumilla. Käsittelemällä tämä bentseenisulfonyylikloridilla saadaan yhdiste XVI, josta

poistuu vesipitoisella HCl:lla käsiteltäessä dimetyyliami-
noryhmä, jolloin saadaan 2-kloori-5-metoksi-1H-indoli.
Tämän indolin reaktioilla käyttäen aikaisemmin kuvattuja
menetelmiä saadaan 2-klooriestereitä III. Tämä esteri voi-
5 daan muuttaa 2-klooriamidiksi, I, käyttäen reagenssia
(CH₃)₂AlNH₂ (menetelmä q). Nämä voidaan O-demetyloida ja
fenolinen välituote voidaan alkyloida uudelleen, kuten
kaaviossa 5 on kuvattu, jolloin saadaan rakenteen XIII
omaavia yhdisteitä, joissa R₃ on kloori.



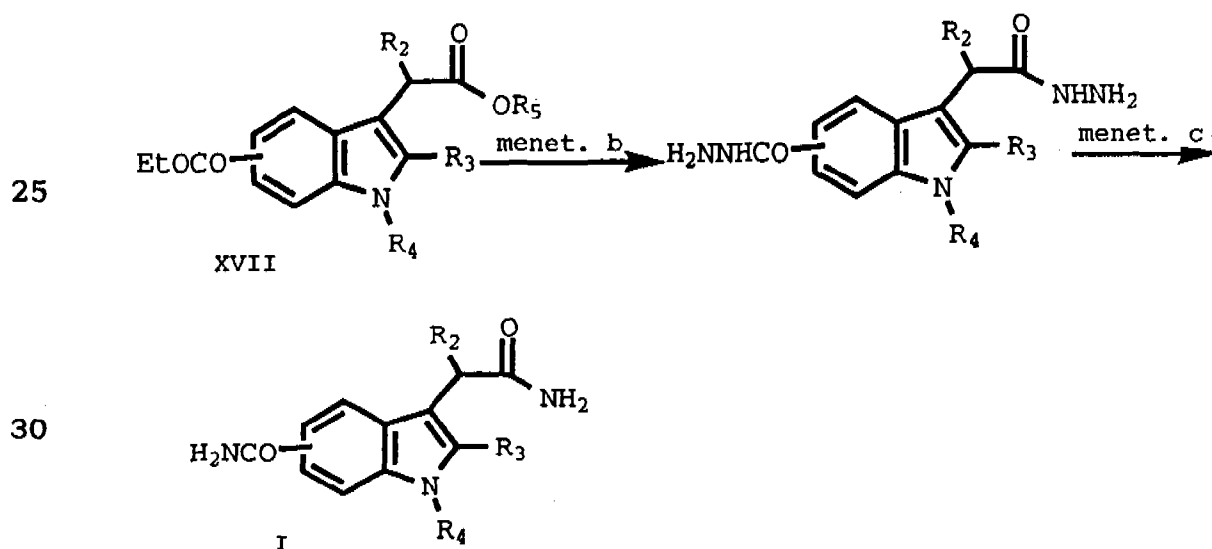
Välituote-1H-indoli-3-etikkahappoesterit, III, joissa R₃
on bromi, valmistetaan saattamalla esteri, III, jossa R₃
on vety, reagoimaan N-bromisukkinimidin kanssa (menetelmä
s). Samalla tavalla metaanisulfenyylikloridista saadaan
3-metyylitioindoli, III, R₃ = CH₃S.

Kaavio 7



15 Rakenteen I omaavat yhdisteet, joissa R_1 on fenyyli, valmistetaan fenyloimalla (ks. viite N. Miyaura, T. Yamag, A. Suzuk: Synth. Commun. 1981, 11, s. 513 - 519) välituotteet, joissa R_1 on Br (menetelmä t). Tämä fenylointi toteutetaan käyttäen mitä tahansa sopivia bromisubstituoituja välituotteita.

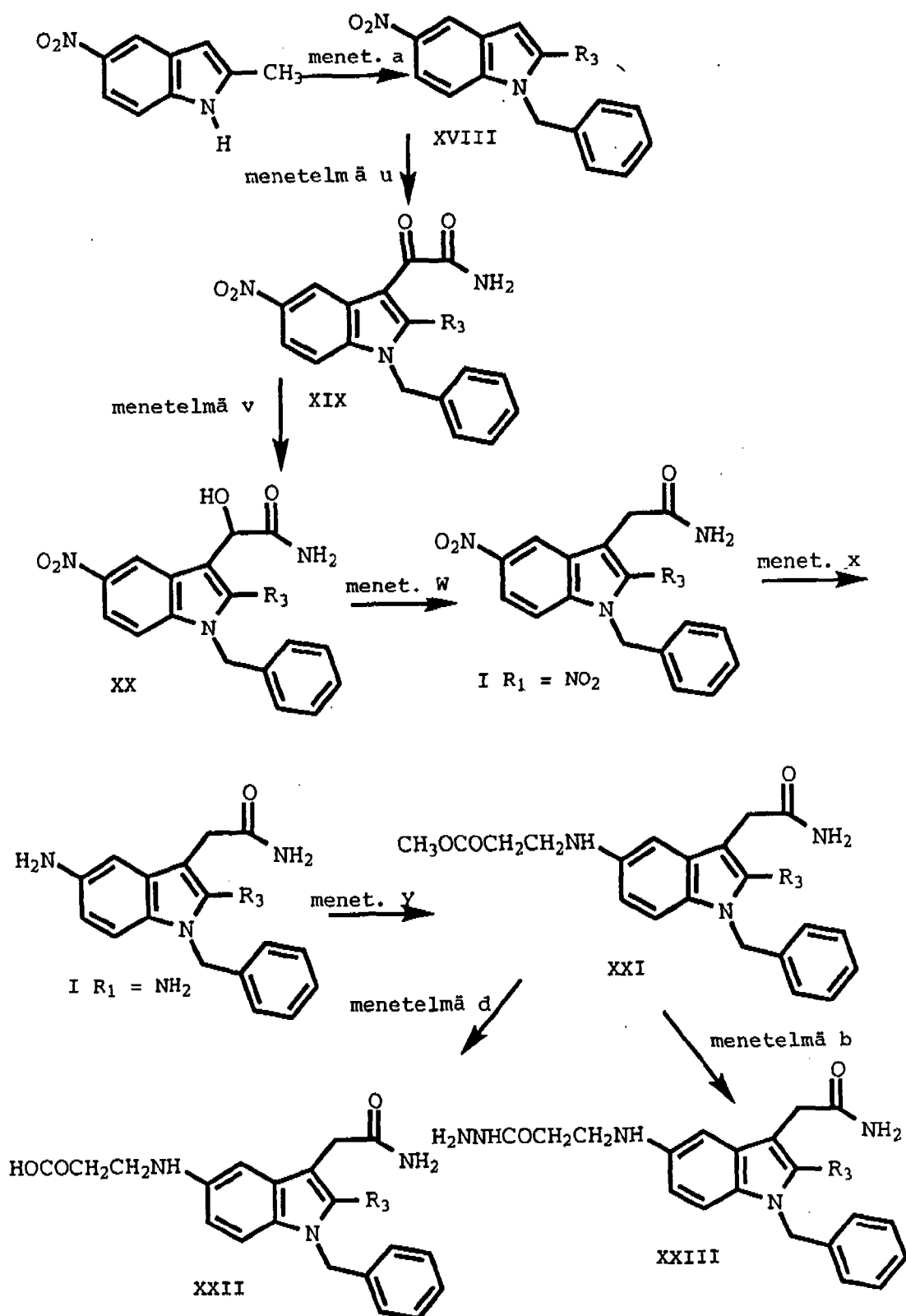
20



35 1H-indoli-3-asetamidi, I, jossa R_1 on aminokarbonyyli, voidaan valmistaa sopivan diesterin, XVII, kautta, joka muu-

tetaan aikaisemmin kuvatuilla menetelmillä lopulliseksi diamidiksi, I.

Kaavio 8



Amidit, I, joissa R_1 -substituentit sisältävät typ-
 peä, sekä yhdisteet, joissa aminoryhmän substituointi si-
 sältää estereitä tai karboksyylihappoja, kuten XXI ja
 XXII, voidaan valmistaa kaaviossa 8 esitetyillä menetel-
 millä. 2-metyyli-5-nitro-1H-indoli bentsyloidaan ensin,
 jolloin saadaan N-substituoitu johdannainen, XVIII. Tätä
 indolia käsitellään oksalyylikloridilla (menetelmä u),
 minkä jälkeen lisätään kaasumaista ammoniakkaa, jolloin
 saadaan oksaalihamidi, XIX. Suoritetaan tämän yhdisteen
 asteittainen pelkistys. Glykolihamidoamidi, XX, saadaan
 käsittelemällä yhdistettä XVIII NaBH_4 :llä (menetelmä v).
 Tämän välituotteen pelkistyksellä trietyylisilaanilla (me-
 netelmä w) trifluorietikkahapossa saadaan asetamidi, I
 ($R_1 = \text{O}_2\text{N}$). Nitrofunktionaalisuus voidaan pelkistää kata-
 lyttisesti (menetelmä x), jolloin saadaan 5-aminoamidi
 (I, $R_1 = \text{NH}_2$). Tämän aminovälituotteen käsittelyllä metyy-
 liakrylaatilla saadaan esteriamidi XXI (tässä reaktiossa
 saadaan myös jonkin verran N,N-disubstituoitua johdannaista).
 Tämä esteri voidaan hydrolysoida natriumhydroksidil-
 la, jolloin saadaan karboksyylihamidoamidi, XXII. Sama es-
 terivälituote, XXI, saatetaan reagoimaan hydratsiinin
 kanssa, jolloin saadaan hydratsinokarbonyyli johdannainen,
 XXIII.

6-metoksi-2-metyyli-1H-indoli muutetaan 6-metoksi-
 2-metyyli-1H-indoli-3-asetamideiksi kaavion 8 ensimmäisis-
 sä 4 vaiheessa esitetyllä reaktiosarjalla.

Jäljempänä kuvataan tämän keksinnön esimerkkejä,
 jotka on esitetty ainoastaan valaisemistarkoituksessa.
 Niiden ei tarkoiteta rajoittavan tämän keksinnön piiriä
 millään tavalla, koska lukuisat patenttivaatimusten pii-
 riin kuuluvat toteutusmuodot ovat tavalliselle alan ammat-
 timiehelle ilmeisiä.

Esimerkit

Esimerkki 1

2,6-dimetyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

5 A. N-tert-butoksikarbonyyli-2,5-dimetyyllianiliini

Liuos, jonka muodostivat 2,5-dimetyyllianiliini (24,2 g, 0,2 mol) ja 50,0 g (0,229 mol) di-tert-butyylidikarbonaattia 200 ml:ssa tetrahydrofuraania, kuumennettiin hitaasti refluksointilämpötilaan ja refluksoimista jatkettiin 10 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös liuotettiin EtOAc:iin. EtOAc-liuos pestiin 1 N sitruunahappoliuoksella, kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 24,0 g (saanto 54 %) 15 N-tert-butoksikarbonyyli-2,5-dimetyyllianiliinia, joka sulii 103 - 104 °C:ssa.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$:

Laskettu: C 70,56; H 8,65; N 6,32.

Todettu: C 70,28; H 8,51; N 6,60.

20 B. 2,6-dimetyyli-1H-indoli

Liuos, jonka muodostaa 1,3 M sek-butyylilitium/sykloheksaani (81,0 ml, 0,105 mol), lisättiin hitaasti 11,05 g:aan (0,05 mol) N-tert-butoksikarbonyyli-4-etoksi-2-metyyllianiliinia 150 ml:ssa THF:a pitäen samalla lämpötila alle -40 °C:ssa hiilihappojää-etanolihauteella. 25 0,25 tunnin kuluttua lisättiin tipoittain 7,21 g (0,07 mol) N-metoksi-N-metyyliasetamidia yhtä suuressa tilavuudessa THF:a. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti, jäähdytyshaude poistettiin ja sekoitettiin vielä yksi tunti. Sen jälkeen se kaadettiin seokseen, jonka muodostivat 500 ml 30 eetteriä ja 500 ml 1 N HCl:a. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Kun liuotin oli poistettu, jäljelle jäi raakatuotteena 12,5 g olevaa 1-(2-tert-butoksikarbonyyliamino-4-metyyllifenyyli)-2-propanonia. Tätä ainetta ja 15 g trifluorietikkahappoa, jotka 35

olivat 250 ml:ssa CH_2Cl_2 :a, sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Seos pestiin kaksi kertaa vedellä, kyläläisellä Na_2CO_3 -liuoksella ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Kun liuotin oli poistettu, tuote kromatografoitiin silikalla eluoiden tolueenilla, jolloin saatiin 3,2 g (saanto 44 %) 2,6-dimetyyli-1H-indolia, joka sulii 74 - 76 °C:ssa.

Analyytit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$:

C 82,72; H 7,64; N 9,65.

Todettu: C 82,47; H 7,34; N 9,92.

10 C. 2,6-dimetyyli-1H-indoli-3-etikkahapon metyyli-esteri

Jäähdytettyyn liuokseen, jonka muodosti 2,9 g (0,02 mol) 2,6-dimetyyli-1H-indolia 40 ml:ssa THF:a, lisättiin 12,5 ml (0,02 mol) n-butyylilitiumin 1,6 M liuosta heksaanissa pitäen lämpötila alle 10 °C:ssa jää-etanolihauteella. 0,25 tunnin kuluttua lisättiin 20,0 ml (0,0277 mol) ZnCl_2 :n 1 M liuosta eetterissä. Jäähdytysauke poistettiin ja seosta sekoitettiin 2 tuntia, sitten väkevöitiin alipaineessa vahamaiseksi aineeksi, joka liuotettiin 40 ml:aan tolueenia. Tähän liuokseen lisättiin 1,89 ml (0,02 mol) metyyli-2-bromiasetaattia, seosta sekoitettiin 24 tuntia ja se kaadettiin 100 ml:aan 1 N HCl:a ja 100 ml:aan EtOAc:a. Orgaaninen kerros pestiin kaksi kertaa vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden 10-%:isella EtOAc/tolueneilla, jolloin saatiin 3,17 g (73 %) 2,6-dimetyyli-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä öljynä.

Analyytit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$:

C 71,87; H 6,96; N 6,45.

30 Todettu: C 71,61; H 6,95; N 6,30.

D. 2,6-dimetyyli-1-(fenyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

Kalium-t-butoksidia (0,975 g, 0,0087 mol) lisättiin 1,89 g:aan (0,0087 mol) 2,6-dimetyyli-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteirä 25 ml:ssa DMF:a, seosta sekoitettiin

0,25 tuntia, lisättiin 1,0 ml bentsyylikloridia ja seosta sekoitettiin 72 tuntia. Kun oli laimennettu vedellä, seosta uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin neljä kertaa vedellä ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden tolueenilla, jolloin saatiin 1,76 g (saanto 66 %) 2,6-dimetyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä öljynä.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$:

10 C 78,15; H 6,89; N 4,56.

Todettu: C 78,18; H 7,10; N 4,53.

E. 2,6-dimetyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappo

15 Liuosta, jonka muodostivat 1,7 g (0,0055 mol) 2,6-dimetyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä ja 2 ml 5 N NaOH:a 50 ml:ssa MeOH:a, kuumentettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia, laimennettiin vedellä ja tehtiin happamaksi 5 N HCl-liuoksella. Seosta uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos kuivattiin Na_2SO_4 :lla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin tolueenista, jolloin saatiin 0,85 g (saanto 58 %) 2,6-dimetyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappoa, sp. 179 - 180 °C.

20 Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$:

C 77,79; H 6,53; N 4,77.

25 Todettu: C 78,01; H 6,60; N 4,80.

F. 2,6-dimetyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

30 Liuos, jonka muodosti 0,48 g (1,64 mmol) 2,6-dimetyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappoa 25 ml:ssa tetrahydrofuraania (THF:a), jäähdytettiin jää-vesihauteella, lisättiin 0,45 ml trietyyliamiinia ja sen jälkeen 0,13 ml (1,7 mmol) metyylikloroformaattia. 0,5 tunnin kuluttua reaktioseokseen kuplitettiin kaasumaista NH_3 :a 0,5 tunnin ajan, jäähdytyshaude poistettiin ja seosta sekoitettiin 2 tuntia. Sen jälkeen se kaadettiin veteen ja

5 uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin Na_2CO_3 -liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin MeOH/vedestä, jolloin saatiin 0,19 g (saanto 39 %) 2,6-dimetyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 160 - 163 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$:

C 78,05; H 6,89; N 9,58.

Todettu: C 78,31; H 6,97; N 9,31.

Esimerkki 2

10 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

A. 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

15 Liuosta, jonka muodosti 12,2 g (0,0557 mol) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappoa 150:ssa MeOH:a ja 1 ml:ssa rikkihappoa, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 15 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos laimennettiin natriumbikarbonaattiliuoksella ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin (Na₂SO₄). Liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin 20 raakatuotteena 13 g 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä.

B. 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappo

25 Raakatuote-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesterimuoto osasta A (56 mmol) liuotettiin 250 ml:aan DMF:a ja suunnilleen 10 ml:aan THF:a ja lisättiin 2,5 g (62 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä. 0,5 tunnin kuluttua lisättiin 8 ml (67 mmol) bentsyylibromidia ja seosta sekoitettiin 0,75 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin EtOAc:lla. Tuote kromatografoitiin silikalla (20 % eetteri/heksaani → 50 % eetteri/heksaani), jolloin saatiin 10,1 g 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyli- ja etyyliesterien seosta. Tämä seos liuotettiin 200 ml:aan EtOH:a ja 35

20 ml:aan 5 N NaOH:a ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 20,75 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos tehtiin happamaksi 5 N HCl:lla ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin NaCl:lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena 7,9 g (saanto 46 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappoa.

C. 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

3 ml (30 mmol) BBr_3 :a lisättiin 3,1 g:aan (10 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappoa 250 ml:ssa CH_2Cl_2 :a ja seosta sekoitettiin 17 tuntia. Sekoitettiin 1 N HCl:n kanssa, minkä jälkeen lisättiin jonkin verran EtOH:a, orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena 2,95 g (saanto 100 %) 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappoa. Metanoliliuosta, jossa oli 1,7 g ainetta, käsiteltiin rikkihapolla kuten osassa A on kuvattu, jolloin saatiin silikageelikromatografian (30 % eetteri/heksaani $\rightarrow$ 60 % eetteri/heksaani) jälkeen 1,5 g 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä.

D. 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Liuosta, jonka muodostivat 750 mg (2,4 mmol) 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä ja 2 ml hydratsiinia 75 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 72 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin varovasti 2 g Raney-nikkeliä ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 4 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin dekantoitiin pois ja kiinteä aine pestiin EtOAc:lla dekantoimalla. Yhdistetyt liuotimet suodatettiin celiten läpi ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin EtOH:sta, jolloin saatiin 570 mg

(saanto 80 %) 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 185 - 187 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{18}N_2O_2$:

C 73,45; H 6,16; N 9,52.

5 Todettu: C 73,23; H 6,32; N 9,69.

Esimerkki 3

5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamin valmistus

A. 5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

10 29,44 g (0,02 mol) 5-metoksi-1H-indolia käsiteltiin, kuten esimerkin 1 osassa C on kuvattu, 125 ml:lla (0,2 mol) 1,6 M n-butyylilitiumia heksaanissa, 200 ml:lla (0,2 mol) 1 M $ZnCl_2$:a eetterissä ja 22,2 ml:lla (0,2 mol) etyyli-2-bromiasetaattia, jolloin saatiin silikalla kromatografoinnin (eluoitiin 5-%:isella EtOAc/tolueenilla) jäl-

15 keen 20 g (saanto 43 %) 5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä öljynä.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{15}NO_3$:

C 66,94; H 6,48; N 6,01.

20 Todettu: C 66,72; H 6,53; N 5,91.

B. 5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

3,15 g (0,0135 mol) 5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin 1 osassa D kuvattua menetelmää käyttäen 1,51 g:n (0,0135 mol:n) kanssa kalium-t-butoksidia ja 1,55 ml:n (0,0135 mol:n) kanssa bentsyylikloridia, jolloin saatiin silikakromatografoinnin (gradientti, tolueeni → 5 % EtOAc/tolueeni) jälkeen 3,6 g (83 %) 5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä öljynä.

25

30

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{21}NO_3$:

C 74,28; H 6,55; N 4,33.

Todettu: C 75,53; H 6,67; N 4,08.

C. 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi

Liuosta, jonka muodostivat 1,4 g (4,33 mmol) 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 10 ml hydratsiinia 75 ml:ssa EtOH:a, kuumennettiin palautusjäähdyttään 16 tuntia. Reaktioseosta jäähdytettäessä muodostui sakka, joka suodatettiin, jolloin saatiin 1,33 g (saanto 93 %) 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, sp. 143 - 144 °C.

10 Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{19}N_3O_2$:

C 69,88; H 6,19; N 13,58.

Todettu: C 69,91; H 6,19; N 13,37.

D. 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

15 1 g Raney-nikkeliä lisättiin 790 mg:aan (2,4 mmol) 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia 120 ml:ssa EtOH:a ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia. Kun katalyytti oli suodatettu pois, suodos väkevöitiin alipaineessa ja jäännöstä trituroitiin eetterillä, jolloin saatiin 675 mg (saanto 89 %) 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 156 - 158 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{18}N_2O_2$:

C 73,45; H 6,16; N 9,52.

25 Todettu: C 70,18; H 5,95; N 8,93.

Esimerkki 4

1-sykloheksyyylimetyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

30 **A. 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri**

Kuivaa vetykloridia kuplitettiin liuokseen, jonka muodostivat 27,95 g (0,16 mol) 4-metoksifenyylihydratsiini-
vetykloridia ja 19,72 g (0,17 mol) levuliinihappoa 500 ml:ssa etanolia, 0,5 tunnin ajan jäähdyttään samalla jäävesihauteessa. Haude poistettiin ja reaktioseos kuumennet-

tiin hitaasti refluksoituvaksi ja refluksoitui 20 tuntia. Kun seos oli jäähdytetty, se kaadettiin veteen ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin natriumbikarbonaattiliuoksella ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Kun liuotin oli poistettu alipaineessa, jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden 5-%:isella EtOAc/tolueenilla, jolloin saatiin 14,2 g (saanto 36 %) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 38 - 40 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$:

10 C 67,99; H 6,93; N 5,66.

Todettu: C 68,24; H 6,88; N 5,75.

B. 1-sykloheksyylimetyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

4,7 g (0,019 mol) 5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin 1 osassa D kuvattua menetelmää käyttäen 2,13 g:n (0,019 mol:n) kanssa kalium-t-butoksidia ja 2,65 ml:n (0,019 mol:n) kanssa sykloheksyylimetyylibromidia, jolloin saatiin silikakromatografoinnin (gradientti, tolueeni → 5 % EtOAc/tolueeni) jälkeen 3,16 g (48 %) 1-sykloheksyylimetyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä öljynä.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_3$:

C 73,44; H 8,51; N 4,08.

Todettu: C 73,68; H 8,64; N 4,14.

C. 1-sykloheksyylimetyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappo

3,1 g (9,0 mmol) 1-sykloheksyylimetyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 5 ml 5 N NaOH:a saatettiin reagoimaan esimerkin 1 osassa E kuvattua menetelmää käyttäen 50 ml:ssa EtOH:a, jolloin saatiin käsittelyn jälkeen 2,1 g (saanto 74 %) 1-sykloheksyylimetyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappoa, joka sulii 173 - 175 °C:ssa, tolueenista kiteyttämisen jälkeen.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{25}NO_3$:

C 72,35; H 7,99; N 4,44.

Todettu: C 72,64; H 8,00; N 4,52.

5 D. 1-sykloheksyylimetyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

10 Liuosta, jonka muodostivat 0,63 g (2,0 mmol) 1-sykloheksyylimetyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappoa ja 0,56 ml (4 mmol) trietyyliamiinia 25 ml:ssa tetrahydrofuraania (THF:a), saatettiin reagoimaan 0,162 ml:n (2,1 mmol:n) kanssa metyylikloroformaattia ja sitten käsiteltiin kaasumaisella NH_3 :lla, kuten esimerkin 1 osassa F on kuvattu, jolloin saatiin 0,3 g (saanto 48 %) 1-sykloheksyylimetyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 125 - 126 °C.

15 Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{26}N_2O_2$:

C 72,58; H 8,33; N 8,91.

Todettu: C 72,57; H 8,35; N 8,81.

Esimerkki 5

20 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

A. 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

25 4,07 g (0,0165 mol) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä (esimerkki 4, osa A) saatettiin reagoimaan esimerkin 1 osassa D kuvattua menetelmää käyttäen 1,85 g:n (0,0165 mol:n) kanssa kalium-t-butoksidia ja 1,96 ml:n (0,1065 mol:n) kanssa bentsyylikloridia, jolloin saatiin silikakromatografian (gradientti, tolueeni → 10 % EtOAc/tolueeni) jälkeen 3,78 g (saanto 68 %) 30 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 63 - 64 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{23}NO_3$:

C 74,75; H 6,87; N 4,15.

Todettu: C 74,76; H 6,89; N 4,28.

B. 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi

Liuosta, jonka muodostivat 1,0 g (2,96 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 5 ml hydratsiinia 50 ml:ssa MeOH:a, saatettiin reagoimaan, kuten esimerkin 3 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin trituroimalla eetterillä 920 mg (saanto 96 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, sp. 161 - 162 °C.

10 Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{21}N_3O_2$:

C 70,53; H 6,54; N 12,99.

Todettu: C 70,41; H 6,58; N 12,93.

C. 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

15 945 mg (2,9 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia saatettiin reagoimaan esimerkin 3 osan D menetelmää käyttäen 50 ml:ssa EtOH:a käyttäen 1,5 g Raney-nikkeliä. Tämän reaktioseoksen käsittelyllä saatiin raakatuote, joka suodatettiin silikan läpi käyttäen EtOAc:a ja kiteytettiin CH_2Cl_2 /MeOH:sta, jolloin saatiin 225 mg (saanto 25) 5-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 128 - 130 °C.

20 Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

C 74,00; H 6,54; N 9,08.

25 Todettu: C 74,00; H 6,51; N 9,05.

Esimerkki 6

1-(2,6-dikloorifenyyylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

A. 1-(2,6-dikloorifenyyylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

30 Suspensio, jonka muodosti 80 mg (2 mmol) 60-prosenttista NaH/mineraaliöljyä, pestiin heksaanilla ja pantiin 8 ml:aan DMF:a. Lisättiin jäähaudejäähdytystä käyttäen 494 mg (2 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja sekoitettiin 1 tunti, sitten li-

sättiin 391 mg (2 mmol) $\alpha,2,6$ -triklooritolueenia ja sekoittamista jatkettiin 1,5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin vesi/NaCl:lla ja kuivattiin (MgSO_4). Liuos väkevöitiin alipaineessa ja tuote kromatografoitiin silikalla eluoiden 25-%:isella EtOAc-heksaanilla, jolloin saatiin 556 mg (saanto 68 %) 1-(2,6-dikloorifenyyylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä, joka muuttui kiinteäksi, kun sen annettiin seistä, sulamispiste 131 - 133 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$:

C 62,08; H 5,21; N 3,45.

Todettu: C 61,79; H 5,23; N 3,51.

B. 1-(2,6-dikloorifenyyylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon hydratsidi

533 mg:aan (1,3 mmol) 1-(2,6-dikloorifenyyylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä, joka oli 10 ml:ssa EtOH:a, lisättiin hydratsiinia (1,3 ml) ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 6 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos laimennettiin vedellä, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin natriumkloridiliuoksella ja kuivattiin MgSO_4 :lla. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös kiteytettiin MeOH:sta, jolloin saatiin 250 mg (saanto 61 %) 1-(2,6-dikloorifenyyylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon hydratsidia, sp. 194 - 196 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$:

C 58,17; H 4,88; N 10,71.

Todettu: C 58,65; H 4,98; N 10,68.

C. 1-(2,6-dikloorifenyyylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

168 mg:aan (0,43 mmol:iin) 1-(2,6-dikloorifenyyylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, joka oli 10 ml:ssa EtOH:a, lisättiin Raney-nikkeliä ja seosta kuumennettiin refluksointilämpötilassa 3,5

tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin dekantointiin kiinteistä aineista, kiinteät aineet pestiin useita kertoja EtOAc:lla ja yhdistetyt liuottimet väkevöitiin alipaineessa. Jäännös suodatettiin silikan läpi eluoiden EtOAc:lla ja sitten kiteytettiin MeOH:sta, jolloin saatiin 24 mg (saanto 15 %) 1-(2,6-dikloorifenyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 203 - 205 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_2$:

C 60,49; H 4,81; N 7,42.

10 Todettu: C 60,75; H 4,89; N 7,65.

Esimerkki 7

1-[(4-bentsyylioksifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

15 A. 1-[(4-bentsyylioksifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappo

2,0 g (8,12 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä, 0,325 g (8,12 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 1,88 g (8,12 mmol) 4-bentsyylioksi-1-kloorimetyyllibentseeniä saatettiin reagoimaan esimerkin 20 6 osassa A kuvattua menetelmää käyttäen, jolloin saatiin käsittelyn jälkeen raakatuotteena 800 mg 1-[(4-bentsyylioksifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä. Raakatuote-esteriä, joka oli 50 ml:ssa MeOH:a ja 15 ml:ssa 1 N NaOH:a, kuumennettiin refluksointilämpötilassa 3 tuntia ja annettiin seistä 16 tuntia. Laimennettiin vedellä, minkä jälkeen seos tehtiin happamaksi 1 N HCl:lla ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kiteytettiin MeOH:sta, jolloin saatiin 280 mg (saanto 32 %) 1-[(4-bentsyylioksifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappoa, sp. 175 - 179 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{25}NO_4$:

C 75,16; H 6,06; N 3,37.

Todettu: C 75,05; H 6,07; N 3,47.

B. 1-[(4-bentsyylioksifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

170 mg (0,41 mmol) 1-[(4-bentsyylioksifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappoa, 0,1 ml etyylikloroformaattia, 1 ml trietyyliamiinia ja ylimäärä NH_3 :a saatettiin reagoimaan esimerkin 1, F, menetelmää käyttäen, jolloin saatiin 60 mg (saanto 35 %) 1-[(4-bentsyylioksifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sen jälkeen kun oli kiteytetty MeOH:sta, sulaa 155 - 157 °C:ssa.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$:

C 75,34; H 6,32; N 6,76.

Todettu: C 75,09; H 6,35; N 6,64.

Esimerkki 8

5-metoksi-2-metyyli-1-[(2-pyridyyli)metyyli]-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

A. 5-metoksi-2-metyyli-1-[(2-pyridyyli)metyyli]-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

494 mg (2 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin 6 osassa A kuvattua menetelmää käyttäen 160 mg:n (4 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 328 mg:n (2 mmol:n) kanssa 2-pikolyylikloridivetykloridia, ja sen jälkeen kun oli kromatografoitu silikalla (eluoiden 50-%:isella EtOAc/heksaanilla), saatiin 510 mg (75 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-[(2-pyridyyli)metyyli]-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä öljynä.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$:

C 70,99; H 6,55; N 8,28.

Todettu: C 71,28; H 6,84; N 8,44.

B. 5-metoksi-2-metyyli-1-[(2-pyridyyli)metyyli]-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi

480 mg (1,4 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-[(2-pyridyyli)metyyli]-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin 6 osassa B kuvattua menetel-

mää käyttäen 1,4 ml:n kanssa hydratsiinia, jolloin saatiin MeOH:sta kiteyttämisen jälkeen 304 mg (saanto 67 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-[(2-pyridyyli)metyyli]-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, sp. 147 - 148 °C.

5 Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{20}N_4O_2$:

C 66,65; H 6,22; N 17,27.

Todettu: C 66,40; H 6,21; N 17,34.

C. 5-metoksi-2-metyyli-1-[(2-pyridyyli)metyyli]-1H-indoli-3-asetamidi

10 200 mg (0,62 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-[(2-pyridyyli)metyyli]-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia ja suunnilleen 1 g Raney-nikkeliä, jotka olivat 10 ml:ssa EtOH:a, saatettiin reagoimaan esimerkin 6 osan C menetelmää käyttäen, jolloin saatiin, sen jälkeen kun oli kromatografoitu
15 kaksi kertaa silikalla eluoiden EtOAc:lla ja sitten 5-prosenttisellä MeOH/EtOAc:lla, 54 mg (saanto 28 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-[(2-pyridyyli)metyyli]-1H-indoli-3-asetamidia puolikiinteänä aineena.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{19}N_3O_2$:

20 C 69,88; H 6,19; N 13,58.

Todettu: C 70,04; H 6,32; N 13,85.

Esimerkki 9

2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

25 A. N-tert-butoksikarbonyyli-4-metoksi-2-metyylaniliini

13,7 g (0,1 mol) 4-metoksi-2-metyylaniliinia saatettiin reagoimaan esimerkin 1 osan A menetelmällä 25 g:n (0,2245 mol:n) kanssa di-tert-butyylidikarbonaattia, jolloin saatiin 17,25 g (saanto 73 %) N-tert-butoksikarbonyyli-4-metoksi-2-metyylaniliinia, joka sulii 80 - 82 °C:ssa, heksaanista kiteyttämisen jälkeen.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{19}NO_3$:

C 65,80; H 8,07; N 5,90.

35 Todettu: C 65,86; H 8,15; N 5,61.

B. 1-[2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-5-metoksifenyyli]-2-butanoni

Liuos, jonka muodosti 1,3 M sek-butyylilitium/sykloheksaani (81 ml, 0,105 mol), lisättiin hitaasti 11,85 g:aan (0,05 mol) N-tert-butoksikarbonyyli-4-metoksi-2-metyylianiiliinia 80 ml:ssa THF:a pitäen lämpötila alle -40 °C:ssa hiilihapojää-etanolihauteella. Haude poistettiin ja lämpötilan annettiin nousta -20 °C:seen ja sitten haude korvattiin. Kun lämpötila oli jäähtynyt -60 °C:seen, lisättiin tipoittain 6,1 g (0,052 mol) N-metoksi-N-metyyllipropaaniamidia yhtä suuressa tilavuudessa THF:a. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti, jäähdytyshaude poistettiin ja sekoitettiin vielä 1 tunti. Sen jälkeen se kaadettiin seokseen, jonka muodostivat 200 ml eetteriä ja 200 ml 1 N HCl:a. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivatettiin Na₂SO₄:lla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 10,9 g (saanto 74 %) 1-(2-tert-butoksikarbonyyliamino)-5-metoksifenyyli]-2-butanonia, joka sulii 80 - 81 °C:ssa, sen jälkeen kun oli kromatografoitu silikalla eluoiden 5-%:isella EtOAc/heksaanilla.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle C₁₆H₂₃NO₄:

C 65,51; H 7,90; N 4,77.

Todettu: C 65,59; H 7,89; N 4,90.

C. 2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli

1-[2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-5-metoksifenyyli]-2-butanonia (7,33 g, 0,025 mol), joka oli 120 ml:ssa CH₂Cl₂:a ja 20 ml:ssa trifluorietikkahappoa, sekoitettiin 20 tuntia, pestiin vedellä, NaHCO₃-liuoksella ja tuote kromatografoitiin silikalla (eluoiden 20-%:isella EtOAc/heksaanilla), jolloin saatiin 2,54 g (saanto 58 %) 2-etyyli-5-metoksi-1H-indolia valkoisena kiinteänä aineena, sp. 49 - 50 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle C₁₁H₁₃NO:

C 75,40; H 7,48; N 7,99.

Todettu: C 75,64; H 7,61; N 8,04.

D. 2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

3,5 g (0,02 mol) 5-metoksi-2-etyyli-1H-indolia käsiteltiin, kuten esimerkin 1 osassa C, 12,5 ml:lla (0,02 mol:lla) n-butyylilitiumin 1,6 M liuosta heksaanissa, 20 ml:lla (0,02 mol:lla) ZnCl_2 :n 1 M liuosta eetterissä ja 1,89 ml:lla (0,02 mol:lla) metyyli-2-bromiasetaattia, jolloin saatiin, sen jälkeen kun oli kromatografoitu silikalla (tolueeni $\rightarrow$ 10 % EtOAc/tolueeni), 3,32 g (59 %) 2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä öljynä.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$:

C 67,99; H 6,93; N 5,66.

Todettu: C 67,73; H 6,94; N 5,39.

E. 2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

Liuosta, jonka muodosti 2,47 g (0,01 mol) 2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä 25 ml:ssa DMF:a, käsiteltiin 1,12 g:lla (0,01 mol:lla) kalium-t-butoksidia, sekoitettiin 0,5 tuntia ja lisättiin 1,15 ml (0,01 mol) bentsyylikloridia. 72 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin neljä kertaa vedellä ja kuivattiin Na_2SO_4 :lla. Väkevöitiin alipaineessa, minkä jälkeen tuote puhdistettiin kromatografoimalla silikalla eluoiden gradientilla tolueeni $\rightarrow$ 10 % EtOAc/tolueeni, jolloin saatiin 1,5 g (saanto 44 %) 2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä öljynä.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$:

C 74,75; H 6,87; N 4,15.

Todettu: C 75,00; H 6,99; N 4,28.

F. 2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi

748 mg (2,2 mmol) 2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä saatettiin

reagoimaan esimerkin 3 osassa C kuvattua menetelmää käyttäen 2,2 ml:n kanssa hydratsiinia, jolloin saatiin 552 mg (saanto 74 %) 2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, joka kiteytyi reaktioseoksesta jäädytettäessä (sulamispiste 138 - 140 °C).

5

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{23}N_3O_2$:

C 71,19; H 6,87; N 12,45.

Todettu: C 71,13; H 6,86; N 12,33.

G. 2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

10

Etanoliliuos, jossa oli 225 mg (0,67 mmol) 2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, saatettiin reagoimaan suunnilleen 1,5 g:n kanssa Raney-nikkeliä, kuten esimerkin 6 osassa C on kuvattu, ja raakatuote kromatografoitiin silikalla eluoiden 50-%:isella EtOAc/heksaanilla, EtOAc:lla ja siten 5-prosenttisellä MeOH/EtOAc:lla, jolloin saatiin MeOH:sta kiteyttämisen jälkeen 46 mg (saanto 21 %) 2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 161 - 166 °C.

15

20

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{22}N_2O_2$:

C 74,51; H 6,88; N 8,69.

Todettu: C 74,77; H 6,94; N 8,81.

Esimerkki 10

25

5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-2-propyyli-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

A. 1-[2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-5-metoksifenyyli]-2-pentanoni

15,17 g (0,064 mol) N-tert-butoksikarbonyyli-4-metoksi-2-metyylianiiliinia (esimerkki 9, osa A) käsiteltiin esimerkin 9 osassa B kuvattua menetelmää käyttäen 1,3 M sek-butyylilitium/sykloheksaanilla (100 ml, 0,13 mol) ja 8,4 g:lla (0,064 mol) N-metoksi-N-metyylibutaaniamidia, jolloin saatiin 14,31 g (saanto 73 %) 1-(tert-butoksikarbonyyliamino-5-metoksifenyyli)-2-pentanonia, joka sulii

30

35

77 - 78 °C:ssa, sen jälkeen kun oli kromatografoitu sili-
kalla eluoiden 5-%:isella EtOAc/tolueenilla.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{17}H_{25}NO_4$:

C 66,43; H 8,20; N 4,56.

5 Todettu: C 66,42; H 8,09; N 4,71.

B. 5-metoksi-2-propyyli-1H-indoli

1-[2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-5-metoksifenyy-
li]-2-pentanonia (14,27 g, 0,0465 mol) käsiteltiin 20
ml:lla trifluorietikkahappoa, kuten esimerkin 9 osassa C
on kuvattu, ja tuote kiteytettiin heksaanista, jolloin
saatiin 5,5 g (saanto 58 %) 5-metoksi-2-propyyli-1H-indo-
lia valkoisena kiinteänä aineena, sp. 49 - 50 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{12}H_{15}NO$:

C 76,16; H 7,99; N 7,40.

15 Todettu: C 76,36; H 8,07; N 7,52.

C. 5-metoksi-2-propyyli-1H-indoli-3-etikkahaponme- tyyliesteri

5,125 g (0,0271 mol) 5-metoksi-2-propyyli-1H-indo-
lia käsiteltiin, kuten esimerkin 1 osassa C, 16,9 ml:lla
(0,0271 mol:lla) n-butyylilitiumin 1,6 M liuosta heksaa-
nissa, 27,1 ml:lla (0,0271 mol:lla) $ZnCl_2$:n 1 M liuoksella
eetterissä ja 2,7 ml:lla (0,0271 mol:lla) metyyli-2-bromi-
asetaatia, jolloin saatiin, sen jälkeen kun oli kromato-
grafoitu silikalla (20 % EtOAc/heksaani), 4,65 g (66 %)
5-metoksi-2-propyyli-1H-indoli-3-etikkahapon metyylieste-
riä öljynä.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{19}NO_3$:

C 68,94; H 7,33; N 5,36.

Todettu: C 68,69; H 7,36; N 5,63.

D. 5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-2-propyyli-1H-indo- li-3-etikkahapon metyyliesteri

522 mg (2 mmol) 5-metoksi-2-propyyli-1H-indoli-3-
etikkahapon metyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimer-
kin 1 osassa D kuvattua menetelmää käyttäen 80 mg:n
(2 mmol:n) kanssa 60-prosenttista NaH/mineraaliöljyä ja

0,24 ml:n (2 mmol:n) kanssa bentsyylibromidia, jolloin saatiin silikageelikromatografian (25 % EtOAc/heksaani) jälkeen 501 mg (71 %) 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-2-propyyli-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä öljynä.

5 **E. 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-2-propyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi**

480 mg (1,37 mmol) 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-2-propyyli-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin osassa C kuvattua menetelmää käyttäen
10 1,4 ml:n kanssa hydratsiinia, jolloin saatiin MeOH:sta kiteyttämisen jälkeen 56 mg (saanto 74 %) 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-2-propyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, sp. 140 - 141 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{25}N_3O_2$:

15 C 71,77; H 7,17; N 11,96.

Todettu: C 71,98; H 7,12; N 11,98.

F. 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-2-propyyli-1H-indoli-3-asetamidi

Etanoliliuos, jossa oli 160 mg (0,46 mmol) 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-2-propyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, saatettiin reagoimaan suunnilleen 1,0 g:n
20 kanssa Raney-nikkeliä, kuten esimerkin 6 osassa C on kuvattu, ja raakatuote kromatografoitiin silikalla eluoiden EtOAc:lla, jolloin saatiin MeOH:sta kiteyttämisen jälkeen
25 55 mg (saanto 36 %) 5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-2-propyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 154 - 156 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{24}N_2O_2$:

C 74,97; H 7,19; N 8,33.

Todettu: C 75,05; H 7,21; N 8,29.

30 **Esimerkki 11**

2-kloori-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

A. 1-dimetyyliaminometyyli-5-metoksi-1H-indoli

37-%:ista formaldehydin (11 g, 0,176 mol) liuosta
35 lisättiin tipoittein 10 g:aan (0,068 mol:iin) 5-metoksi-

1H-indolia ja 17 ml:aan (0,176 mol:iin) 40-%:ista vesipi-
toista dimetyyliamiinia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, ja
seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia. Jääh-
dyttämisen jälkeen lisättiin vettä ja seosta uutettiin
5 EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin kaksi kertaa vedellä, kui-
vattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kro-
matografoitiin silikalla eluoiden gradientilla $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\%$
 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, jolloin saatiin 6,26 g (saanto 45 %) 1-dime-
tyyliaminometyyli-5-metoksi-1H-indolia öljynä.

10 Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$:

C 70,56; H 7,89; N 13,71.

Todettu: C 70,79; H 7,92; N 13,64.

B. 2-kloori-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon me-
tyyliesteri

15 Samalla, kun jäähdytettiin hiilihappojää-etanoli-
hauteella, 5,1 g:aan (0,025 mol:iin) 1-dimetyyliaminome-
tyyli-5-metoksi-1H-indolia, joka oli 100 ml:ssa THF:a,
lisättiin 20 ml (0,026 mol) 1,3 M sek-butyylilitium/syklo-
heksaania pitäen lämpötila alle $-50\text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Jäähdytys-
haude poistettiin ja lämpötilan annettiin nousta $0\text{ }^\circ\text{C}$:seen ja
20 sen jälkeen haude korvattiin. Lisättiin $-60\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 3,32 ml
(0,026 mol) bentseenisulfonyylikloridia 10 ml:ssa THF:a,
sekoitettiin 0,3 tuntia, haude poistettiin ja lämpötilan
annettiin nousta $20\text{ }^\circ\text{C}$:seen 1 tunnin aikana. Tähän seok-
seen lisättiin 100 ml 1 N HCl:a ja 50 ml EtOAc:a ja seosta
25 sekoitettiin 20 tuntia. Tehtiin emäksiseksi 5 N NaOH:lla,
minkä jälkeen EtOAc-kerros erotettiin, pestiin vedellä,
kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös
kromatografoitiin silikalla eluoiden tolueenilla, jolloin
30 saatiin raakatuotteena 1,37 g (saanto 29 %) 2-kloori-5-me-
toksi-1H-indolia. Tähän aineeseen (7,55 mmol), joka oli
30 ml:ssa THF:a, lisättiin 4,7 ml (7,55 mmol) 1,6 M n-bu-
tyylilitium/heksaania pitäen lämpötila alle $10\text{ }^\circ\text{C}$:ssa eta-
noli-jäähauteella. 0,25 tunnin kuluttua lisättiin 7,55 ml
35 (7,55 mmol) 1 M ZnCl_2 /eetteriä, sekoitettiin 2 tuntia, vä-

kevöitiin alipaineessa ja lisättiin 40 ml tolueenia ja sen jälkeen 0,72 ml (7,55 mmol) metyyli-2-bromiasetaattia. Seosta sekoitettiin 16 tuntia, lämmitettiin 76 °C:ssa 4 tuntia, jäähdytettiin ja lisättiin 50 ml 1 N HCl:a ja 40 ml EtOAc:a. 0,5 tunnin kuluttua orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla ja eluoitiin liuotin-gradientilla (tolueeni → 20 % EtOAc/tolueeni), jolloin saatiin 0,79 g (saanto 41 %) 2-kloori-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä öljynä.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$:

C 56,82; H 4,77; N 5,52.

Todettu: C 56,47; H 5,19; N 4,99.

C. 2-kloori-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Käytettiin esimerkin 2 osan B menetelmää saatettaessa reagoimaan 660 mg (2,6 mmol) 2-kloori-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä, 140 mg (3,5 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 0,5 ml bentsyylibromidia, jolloin saatiin aine, joka kromatografoitiin silikalla (eluoiden 5-%:isella eetteri/heksaanilla → 15-%:isella eetteri/heksaanilla). Tämä raakatuotteena oleva välituote, 2-kloori-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri, painoi 710 mg (saanto 79 %). 1 mmol (344 mg) tätä ainetta liuotettiin 20 ml:aan bentseeniä, lisättiin 5 ml 0,67 M $(\text{CH}_3)_2\text{AlNH}_2$ /bentseeniä ja seosta kuumentettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia, lisättiin vielä 5 ml alumiinireagenssia ja kuumentamista jatkettiin 1,5 tuntia. Kun oli jäähdytetty jäähauteella, seos hajotettiin 1 N HCl:lla, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin kyläisellä NaCl:lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla (eluoiden CH_2Cl_2 :lla → 2-%:isella MeOH/ CH_2Cl_2 :lla), jolloin saatiin 50 mg lähtöainetta (esteriä) ja 165 mg (saanto 50 %)

2-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 166 - 168 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$:

C 66,07; H 5,38; Cl 10,76; N 8,48.

5 Todettu: C 65,75; H 5,21; Cl 10,78; N 8,52.

Esimerkki 12

5-metoksi-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

Jäähautteella jäähdytettyyn liuokseen, jonka muodosti 1,0 ml dimetyylidisulfidia 25 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin sulfuryylikloridia (0,8 ml, 10 mmol), jäähädepoistettiin ja seoksen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan. 3 ml tätä liuosta (joka sisälsi metaanisulfenyylikloridia), lisättiin 320 mg:aan (1,1 mmol) 5-metoksi-1-
15 (fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (esimerkki 3) 100 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 0,33 tuntia, lisättiin kylläistä $NaHCO_3$ -liuosta, sekoitettiin hyvin ja metyleenikloridiliuos erotettiin, pestiin kylläisellä $NaCl$:lla, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa.
20 Jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden 40-%:isella EtOAc/heksaanilla → 100-%:isella EtOAc:lla, jolloin saatiin 115 mg (saanto 31 %) 5-metoksi-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 195 - 197 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{20}N_2O_2S$:

25 C 67,03; H 5,92; N 8,22; S 9,42.

Todettu: C 66,57; H 5,93; N 7,92; S 9,88.

Esimerkki 13

5-bentsyylioksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

30 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (400 mg, 1,4 mmol) liuotettiin 50 ml:aan DMSO:a, lisättiin 40 mg (1,0 mmol) 60-%:ista NaH /mineraaliöljyä, sekoitettiin suunnilleen 0,5 tuntia, lisättiin 0,2 ml bentsyylibromidia ja sekoittamista jatkettiin 2,5
35 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin EtOAc:lla,

EtOAc-liuos pestiin vedellä, kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla (eluoiden gradientilla $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ja kiteytettiin $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$:sta, jolloin saatiin 440 mg (saanto 82 %) 5-bentsyylioksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 118 - 120 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$:

C 78,10; H 6,29; N 7,29.

10 Todettu: C 77,56; H 6,33; N 7,16.

Esimerkki 14

1-dekyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

15 A. 1-dekyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

2,47 g (10,0 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin 1 osassa D kuvattua menetelmää käyttäen 1,12 g:n (10,0 mmol:n) kanssa kalium-t-butoksidia ja 2,07 ml:n (10,0 mmol:n) kanssa dekyylibromidia, jolloin saatiin, sen jälkeen kun oli kromatografoitu silikalla (eluoiden 5-prosenttisellä EtOAc/tolueenilla), 2,16 g (saanto 56 %) 1-dekyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri.

25 Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_3$:

C 74,38; H 9,62; N 3,61.

Todettu: C 74,53; H 9,38; N 3,57.

B. 1-dekyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi

30 Liuosta, jonka muodostivat 2,1 g (5,4 mmol) 1-dekyylietoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 5 ml hydratsiinia 40 ml:ssa EtOH:a, kuumennettiin palautusjäähdyttään 5 tuntia, annettiin seistä 16 tuntia, sakka suodatettiin ja kiteytettiin MeOH:sta, jolloin saa-

tiin 0,65 g (saanto 32 %) 1-dekyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, sp. 129 - 131 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{35}N_3O_2$:

C 70,74; H 9,44; N 11,25.

5 Todettu: C 70,79; H 9,60; N 11,13.

C. 1-dekyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

Suunnilleen 1,5 g Raney-Ni:ä lisättiin 1,5 g:aan (4,0 mmol) 1-dekyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia 250 ml:ssa EtOH:a ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin EtOAc/heksaanista, jolloin saatiin 0,987 g (saanto 69 %) 1-dekyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 110 - 111 °C.

15 Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{34}N_2O_2$:

C 73,70; H 9,56; N 7,81.

Todettu: C 76,80; H 9,36; N 7,95.

Esimerkki 15

20 5-aminokarbonyyli-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

A. 5-etoksikarbonyyli-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

Kuivaa vetykloridia kuplitettiin liuokseen, jonka muodostivat 25 g (0,1643 mol) 4-hydratsinobentsoehappoa ja 20,5 ml (0,2 mol) levuliinihappoa, 0,5 tunnin ajan ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 20 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos väkevöitiin alipaineessa, lisättiin vettä ja seosta uutettiin EtOAc/eetterillä. Kuivaamisen (Na_2SO_4) jälkeen liuos väkevöitiin ja jäännös kromatografoitiin silikalla ja eluoitiin liuotin gradientilla (tolueeni → 20 % EtOAc/tolueeni), jolloin saatiin jälkimmäisissä fraktioissa 12 g 5-etoksikarbonyyli-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesterin ja välituotehydratsonin seosta. Tätä seosta käsiteltiin jälleen kuivalla HCl:lla

250 ml:ssa EtOH:a ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen 16 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen seos kaadettiin veteen ja uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuosta pestiin Na_2CO_3 -liuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Silikakromatografiolla (tolueeni $\rightarrow$ 20 % EtOAc/tolueeni) saatiin 3,6 g (saanto 7,6 %) 5-etoksikarbonyyli-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 74 - 76 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$:

C 66,42; H 6,62; N 4,84.

Todettu: C 66,54; H 5,00; N 10,39.

B. 5-etoksikarbonyyli-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

2,18 g (7,5 mmol) 5-etoksikarbonyyli-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin 2 osassa B kuvattua menetelmää käyttäen 320 mg:n (8 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 1,0 ml:n (8,4 mmol:n) kanssa bentsyylibromidia, jolloin saatiin silikakromatografian (25 % eetteri/heksaani $\rightarrow$ 50 % eetteri/heksaani) jälkeen 1,6 g (56 %) 5-etoksikarbonyyli-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä.

C. 5-karboksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

Liuosta, jonka muodostivat 1,6 g (4,2 mmol) 5-etoksikarbonyyli-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 4,2 ml 1 N NaOH:a 75 ml:ssa EtOH:a, sekoitettiin 2,25 tuntia, lisättiin 10 ml 1 N NaOH:a ja sekoitettiin vielä 18,5 tuntia. Reaktioseos tehtiin happamaksi 1 N HCl:lla, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä kuumennettiin 150 ml:ssa EtOH:a 4,5 tuntia ja annettiin olla huoneenlämpötilassa 96 tuntia. Väkevöitiin alipaineessa, minkä jälkeen jäännös kromatografoitiin silikalla (25 % eetteri/heksaani $\rightarrow$ 50 % eetteri/heksaani), jolloin saatiin

110 mg (saanto 7,5 %) 5-karboksi-2-metyyli-1-(fenyylime-
tyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä.

**D. 5-hydratsinokarbonyyli-2-metyyli-1-(fenyylime-
tyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi**

- 5 110 mg (0,31 mmol) 5-karboksi-2-metyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä saatettiin
reagoimaan esimerkin 3 osassa C kuvattua menetelmää käyt-
täten 3 ml:n kanssa hydratsiinia (kokonaisrefluksointiaika
78 tuntia), jolloin saatiin reaktioseoksen jäähdyttämisen
10 jälkeen 40 mg (saanto 38 %) 5-hydratsinokarbonyyli-2-me-
tyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsi-
dia, sp. > 255 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{21}N_5O_2$:

C 64,94; H 6,02; N 19,93.

- 15 Todettu: C 65,15; H 6,14; N 19,82.

**E. 5-aminokarbonyyli-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-
1H-indoli-3-asetamidi**

- 40 mg (0,11 mmol) 5-hydratsinokarbonyyli-2-metyy-
li-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia
20 hydrogenolysoitiin esimerkin 3 osassa D kuvattua menetel-
mää käyttäen ja käyttämällä suunnilleen 1 g Raney-nikkeliä
50 ml:ssa EtOH:a, jolloin saatiin, sen jälkeen kun oli
kromatografoitu silikalla (gradientti, $CH_2Cl_2 \rightarrow 8\%$ MeOH/
 CH_2Cl_2), 17 mg (saanto 50 %) 5-aminokarbonyyli-2-metyyli-
25 1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{19}N_3O_2$:

C 71,01; H 5,96; N 13,07.

Todettu: C 67,21; H 5,76; N 12,66.

Esimerkki 16

- 30 **2-metyyli-5-nitro-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-
asetamidin valmistus**

A. 2-metyyli-5-nitro-1H-indoli

- Liuosta, jonka muodosti 17,0 g (0,2 mol) natrium-
nitraattia 150 ml:ssa rikkihappoa, lisättiin tipoittain
35 26,9 g:aan (0,205 mol:iin) 2-metyyli-1H-indolia 150 ml:ssa

rikkihappoa pitäen lämpötila $-10 - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa etanoli-vesi-
hauteella. 0,25 tunnin kuluttua seos kaadettiin jäähän,
uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin vedellä, Na_2CO_3 -
liuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Väkevöitiin alipainees-
sa, minkä jälkeen jäännös kiteytettiin EtOH:sta, jolloin
saatiin 20,86 g (saanto 59 %) 2-metyyli-5-nitro-1H-indo-
lia, sp. 163 - 165 $^{\circ}\text{C}$.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$:

C 61,36; H 4,58; N 15,90.

Todettu: C 61,36; H 4,61; N 16,17.

B. 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli

80 mg:n (2,0 mmol:n) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä
pesuun käytettiin heksaania ja lisättiin 6 ml DMF:a ja sen
jälkeen 352 mg (2,0 mmol) 2-metyyli-5-nitro-1H-indolia.
0,33 tunnin kuluttua lisättiin 0,24 ml (2,0 mmol) bentsyy-
libromidia, sekoitettiin 0,5 tuntia ja laimennettiin ve-
dellä. Seosta uutettiin EtOAc:lla, EtOAc pestiin kylläi-
sellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin
alipaineessa, jolloin muodostui kiteitä. Nämä pestiin
MeOH:lla, jolloin saatiin 400 mg (saanto 75 %) 2-metyyli-
5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indolia, sp. 150 - 152 $^{\circ}\text{C}$.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$:

C 72,17; H 5,30; N 10,52.

Todettu: C 72,37; H 5,24; N 10,53.

**C. 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-
3-glyoksyylihappoamidi**

Jäähdytettyyn liuokseen, jonka muodosti 380 mg (1,4
mmol) 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indolia 10
ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 0,12 ml oksalyliklo-
ridia, jäähdytyshaude poistettiin ja reaktioseosta sekoi-
tettiin 3,0 tuntia. Väkevöitiin alipaineessa kiinteäksi
aineeksi, minkä jälkeen aine liuotettiin uudelleen 10
ml:aan metyleenikloridia ja siihen kuplitettiin vedetön-
tä ammoniakkaa suunnilleen 5 minuutin ajan. Väkevöitiin
alipaineessa, minkä jälkeen jäännös otettiin talteen

EtOAc:iin, pestiin vedellä, NaCl-liuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin. Jäännös kiteytettiin MeOH:sta, jolloin saatiin 315 mg (saanto 67 %) 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-glykoksyylihappoamidia, sp. 204 - 206 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle C₁₈H₁₅N₃O₄:

C 64,09; H 4,48; N 12,46.

Todettu: C 64,32; H 4,38; N 12,44.

D. 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-glykoli-happoamidi

Seokseen, jonka muodosti 1,04 g (3,1 mmol) 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-glykoksyylihappoamidia 30 ml:ssa EtOH:a, lisättiin 148 mg (3,9 mmol) NaBH₄:a, seosta sekoitettiin 1,0 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä sekoitettiin veden ja EtOAc:n kanssa ja liukenematon aine suodatettiin, jolloin saatiin 1,05 mg (saanto 100 %) 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-glykoli-happoamidia, sp. 120 - 124 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle C₁₈H₁₇N₃O₄:

C 63,71; H 5,05; N 12,38.

Todettu: C 64,88; H 5,38; N 12,17.

E. 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Liuosta, jonka muodosti 0,927 g (2,7 mmol) 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-glykoli-happoamidia 15 ml:ssa trifluorietikkahappoa, käsiteltiin 1,0 ml:lla (6,0 mmol) trietyylisilaania ja seosta sekoitettiin 1,0 tuntia. Väkevöitiin alipaineessa, minkä jälkeen jäännös kromatografoitiin silikalla (eluoiden EtOAc:lla) ja kiteytettiin MeOH/CH₂Cl₂:sta, jolloin saatiin 455 mg (saanto 52 %) 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 189 - 192 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle C₁₈H₁₇N₃O₃:

C 66,86; H 5,30; N 12,99.

Todettu: C 66,99; H 5,26; N 12,95.

Esimerkki 17

5-amino-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

5 Liuosta, jonka muodosti 205 mg (0,634 mmol) 2-metyyli-5-nitro-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia 30 ml:ssa 2:1-suhteista THF:n ja EtOH:n seosta, hydrattiin 60 psi:n (4218 g/cm²:n) vetypaineessa 4 tuntia käyttäen 0,1 g Pd/C:tä katalyyttinä. Katalyytti suodatettiin ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden EtOAc:lla ja sitten 5-%:isella MeOH/ EtOAc:lla, jolloin saatiin 52 mg (saanto 28 %) 5-amino-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 175 - 178 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle C₁₈H₁₉N₃O:

15 C 73,69; H 6,53; N 14,32.

Todettu: C 73,90; H 6,57; N 14,25.

Esimerkki 18

2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]etikkahapon etyyliesterin valmistus

A. 5-(etoksikarbonyylimetoksi)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappo

25 Liuosta, jonka muodosti 590 mg (2,0 mmol) 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappoa (esimerkki 2, osa C) 30 ml:ssa THF:a ja 10 ml:ssa DMSO:a, käsiteltiin 180 mg:lla (4,5 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 10 minuutin kuluttua lisättiin 0,25 ml (2,25 mmol) etyyli-2-bromiasetaattia. Seosta sekoitettiin 0,5 tuntia, se tehtiin happamaksi 1 N HCl:lla ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin vedellä, kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin alipaineessa. Kun oli kromatografoitu silikalla (eluoiden gradientilla CH₂Cl₂ → 3 % MeOH/CH₂Cl₂), saatiin 590 mg (saanto 77 %) 5-(etoksikarbonyylimetoksi)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappoa.

**B. 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
limetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]etikkahapon etyyliesteri**

Samalla, kun jäähdytettiin -5 °C:ssa, 0,16 ml (2,1 mmol) metyylikloroformaattia 630 mg:aan (1,6 mmol:iin) 5-(etoksikarbonyylimetoksi)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappoa ja 0,3 ml:aan (2,2 mmol:iin) trietyyliamiinia 30 ml:ssa CH₂Cl₂:a ja sekoitettiin 10 minuuttia. Reaktioseokseen kuplitettiin vedetöntä ammoniakkia 0,5 tuntia, seos pestiin vedellä, kylläisellä NaCl-liuoksella, 10 kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla ja eluoitiin gradientilla (CH₂Cl₂ → 3 % MeOH/CH₂Cl₂), jolloin saatiin eetteristä kiteyttämisen jälkeen 270 mg (saanto 44 %) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]etikkahapon etyyliesteriä, sp. 160 - 161 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle C₂₂H₂₄N₂O₄:

C 69,46; H 6,36; N 7,36.

Todettu: C 69,69; H 6,38; N 7,18.

Esimerkki 19

**2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]etikkahapon valmistus**

Liuosta, jonka muodostivat 190 mg (0,5 mmol) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]etikkahapon etyyliesteriä ja 2 ml 5 N NaOH:a 25 30 ml:ssa EtOH:a ja 10 ml:ssa THF:a, sekoitettiin suunnilleen 15 tuntia, seos tehtiin happamaksi 5 N HCl:lla ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös pestiin eetterillä, jolloin saatiin 155 mg 30 (saanto 90 %) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]etikkahappoa, sp. 196 - 198 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle C₂₀H₂₀N₂O₄:

C 68,17; H 5,72; N 7,95.

Todettu: C 68,35; H 5,73; N 7,73.

Esimerkki 20

3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaanihapon metyyliesterin valmistus

- 5 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (550 mg, 1,8 mmol), 550 mg (4 mmol) K_2CO_3 :a ja 0,2 ml metyyliakrylaattia, jotka olivat 40 ml:ssa asetonia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 100 tuntia (eri aikoina lisättiin vielä metyyliakrylaattia). Jäähdyttämisen jälkeen seos laimennettiin vedellä, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Väkevoimisen jälkeen jäännös kromatografoitiin silikalla (eluoiden CH_2Cl_2 :lla → 1-%:isella MeOH/ CH_2Cl_2 :lla) ja kiteytettiin CH_2Cl_2 /eetteristä, jolloin
- 10 saatiin 375 mg (saanto 55 %) 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaanihapon metyyliesteri, sp. 113 - 115 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{24}N_2O_4$:

C 69,46; H 6,36; N 7,36.

- 20 Todettu: C 69,52; H 6,38; N 7,33.

Esimerkki 21

3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaanihappo

- 25 A. 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaanihapon bentsyyliesteri

- 30 270 mg (0,92 mmol) 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, 0,5 g kaliumkarbonaattia ja 1 ml bentsyyliakrylaattia, jotka olivat 30 ml:ssa MEK:a, saatettiin reagoimaan esimerkissä 21 kuvattua menetelmää käyttäen, jolloin saatiin 130 mg 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaanihapon bentsyyliesteri (kromatografoitiin silikalla eluoiden CH_2Cl_2 :lla → 7-%:isella MeOH/ CH_2Cl_2 :lla).
- 35

**B. 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
limetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaanihappo**

Seosta, jonka muodostivat 130 mg (0,29 mmol) 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaanihapon bentsyyliesteriä ja 0,2 g 10-%:ista Pd/C:tä, hydrattiin 40 psi:n (2812 g/cm²:n) vety-
paineessa 4,5 tuntia. Seos suodatettiin ja sitä väkevöi-
tiin, kunnes tuote kiteytyi. Tämä pestiin eetterillä, jol-
loin saatiin 80 mg (saanto 75 %) 3-[[3-(2-amino-2-okso-
etyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]ok-
sil]propaanihappoa, sp. 201 - 203 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle C₂₁H₂₂N₂O₄:

C 68,84; H 6,05; N 7,65.

Todettu: C 65,88; H 6,32; N 6,68.

Esimerkki 22

**4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo**

Liuosta, jonka muodosti 430 mg (1,5 mmol) 5-hyd-
rokso-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia
(esimerkki 2, osa D) 50 ml:ssa DMSO:a, käsiteltiin 60
mg:lla (1,5 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sitten
0,26 ml:lla (1,8 mmol) bentsyylibromidia. Seosta sekoitet-
tiin 1,5 tuntia huoneenlämpötilassa, 85 °C:ssa 1,5 tuntia
ja huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Se laimennettiin vedel-
lä, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin vedellä, kyl-
läisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöi-
tiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla
(CH₂Cl₂ → 3 % MeOH/CH₂Cl₂), jolloin saatiin 315 mg (saan-
to 51 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyy-
limetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyylieste-
riä. Tätä ainetta sekoitettiin 1 ml:n kanssa 5 N NaOH:a
15 ml:ssa EtOH:a 20 tuntia. Seos tehtiin happamaksi 5 N
HCl:lla, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin kylläi-
sellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin (Na₂SO₄). Kun EtOAc-
liuos väkevöitiin, muodostui sakka ja se otettiin talteen,

jolloin saatiin 245 mg (saanto 38 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 218 - 221 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{24}N_2O_4$:

5 C 69,46; H 6,36; N 7,36.

Todettu: C 68,35; H 6,36; N 7,00.

Esimerkki 23

5-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]pentaanihapon valmistus

10 125 mg (0,43 mmol) 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (esimerkki 2), 30 mg 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 0,1 ml 5-bromipentaaniha-
pon metyyliesteriä, jotka olivat 15 ml:ssa DMSO:a, saatet-
tiin reagoimaan, kuten esimerkissä 23 on kuvattu, jolloin
15 saatiin 80 mg 5-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]pentaanihapon metyy-
liesteriä, sen jälkeen kun oli kromatografoitu silikalla
(eluoiden CH_2Cl_2 :lla → 2-%:isella MeOH/ CH_2Cl_2 :lla). Tätä
ainetta, joka oli 5 ml:ssa THF:a ja 15 ml:ssa EtOH:a, kä-
siteltiin 2 ml:lla 2 N NaOH:a ja seosta sekoitettiin 18
20 tuntia. Kun oli tehty happamaksi 5 N HCl:lla, seosta uu-
tettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin kylläisellä NaCl-
liuksella, kuivatettiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipainees-
sa. Jäännös liuotettiin MeOH/ CH_2Cl_2 :iin, väkevöitiin ja
25 laimennettiin eetterillä, jolloin saatiin 80 mg (saanto
100 %) 5-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]pentaanihappoa, sp. 168 -
169 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{26}N_2O_4$:

30 C 70,03; H 6,64; N 7,10.

Todettu: C 43,53; H 4,20; N 4,31.

Esimerkki 24

4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-kloori-1-(fenyylime-
tyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo

35 Liuosta, jonka muodostaa 140 mg (0,43 mmol) 2-kloori-
5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia

(esimerkki 11) 20 ml:ssa metyleenikloridia, käsiteltiin 2 ml:lla 1 M $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:a, sekoitettiin 1,5 tuntia, sekoitettiin vesipitoisen HCl :n kanssa, CH_2Cl_2 -liuos erotettiin ja pestiin vedellä, kylläisellä NaCl -liuoksella ja kuivatettiin (Na_2SO_4). Kun väkevöitiin alipaineessa, saatiin raaka-

5 tuotteena 140 mg 2-kloori-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia. Tämä aine liuotettiin 15 ml:aan DMSO :a, lisättiin 20 mg 60-%:ista NaH /mineraaliöljyä ja 5 minuutin kuluttua lisättiin 0,1 ml etyyli-4-bromibuty-

10 raattia. Reaktioseosta kuumennettiin öljyhauteella 70°C :n lämpötilasa 70 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen seos laimennettiin vedellä, uutettiin EtOAc :lla, EtOAc -liuos pestiin vedellä, kylläisellä NaCl -liuoksella ja kuivatettiin (Na_2SO_4). Väkevöimisen jälkeen saatiin jäännös, joka kroma-

15 tografoitiin silikalla (eluoiden CH_2Cl_2 :lla $\rightarrow$ 3-%:isella $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:lla), jolloin saatiin 105 mg 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-kloori-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]-oksi]butaanihapon etyyliesteriä. Tämä esteri (105 mg) liuotettiin 15 ml:aan EtOH :a, lisättiin 1 ml 5 N NaOH :a ja

20 liuosta sekoitettiin 18 tuntia. Seos tehtiin happamaksi 5 N HCl :lla ja uutettiin EtOAc :lla. EtOAc -liuos pestiin kylläisellä NaCl -liuoksella, kuivatettiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:iin, liuos väkevöitiin, jolloin saatiin 75 mg (saanto 80 %)

25 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-kloori-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. $198 - 200^\circ\text{C}$.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$:

C 62,92; H 5,28; N 6,99.

Todettu: C 58,94; H 4,97; N 6,41.

30 Esimerkki 25

3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-

metyyli)-1H-indol-5-yyli]amino]propanihapon metyylieste-

rin valmistus

35 Liuosta, jonka muodostavat 147 mg (0,5 mmol) 5-amino-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia

(esimerkki 18) ja 2 ml metyyliakrylaattia 5 ml:ssa MeOH:a, sekoitettiin 65 tuntia, sen jälkeen väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla ja eluoitiin gradientilla (EtOAc → 5 % MeOH/EtOAc), jolloin saatiin

5 päätuote ja sivutuote myöhemmissä fraktioissa. Päätuotteenä oli 105 mg (saanto 55 %) 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]amino]propaanihapon metyyliesteriä.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{25}N_3O_3$:

10 C 69,64; H 6,64; N 11,07.

Todettu: C 69,87; H 6,39; N 11,10.

Esimerkki 26

3,3'-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]imino]bis[propaanihapon] dimetyyliesteri

15

Esimerkissä 25 saatujen reaktiotuotteiden kromatografiasta jälkimmäiset fraktiot sisälsivät sivutuotteen, 3,3'-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]-imino]bis[propaanihapon] dimetyyliesterin, joka kuivauksen jälkeen painoi 52 mg.

20

Esimerkki 27

3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]amino]propaanihapon valmistus

1 ml 1 N NaOH:a lisättiin liuokseen, jonka muodosti

25 110 mg (0,3 mmol) 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]amino]propaanihapon metyyliesteri (esimerkki 26) 5 ml:ssa MeOH:a, sekoitettiin 1,0 tuntia, sitten lisättiin 1 ml 1 N NaOH:a ja seosta sekoitettiin 0,5 tuntia. Lisättiin vettä, sitten 2 ml 1 N

30 HCl:a, ja seosta uutettiin EtOAc:lla. Tämä kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin 21 mg (saanto 20 %) 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]amino]propaanihappoa.

Esimerkki 28

3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]amino]propaanihappohydratsidin valmistus

- 5 151 mg:aan (0,4 mmol:iin) 3-[[3-(2-amino-2-okso-etyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]ami-
no]propaanihapon metyyliesteriä, joka oli 5 ml:ssa MeOH:a, lisättiin hydratsiinia ja seosta kuumennettiin palautus-
10 jähdyttären 1,0 tuntia ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Kun oli laimennettu vedellä, seosta uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivatettiin (MgSO₄) ja väkevöitiin alipaineessa.

Esimerkki 29

- 15 6-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

A. 1-[2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-4-metoksifenyyli]-2-propanoni

- 20 12 g (87 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-aniliinia käsiteltiin esimerkin 1 osan A menetelmällä 19 g:lla (87 mmol:lla) di-tert-butyylidikarbonaattia, jolloin saatiin reaktioseoksen väkevöimisen jälkeen seos, joka sisälsi 16,4 g (saanto 80 %) N-tert-butoksikarbonyyli-5-metoksi-2-metyyli-aniliinia. Tämä aine (69 mmol) saatettiin reagoimaan 106 ml:n kanssa 1,3 M sec-butyylilitiumia sykloheksaanissa ja sitten 7,1 g:n (69 mmol:n) kanssa N-metoksi-N-metyyliasetamidia (kuten esimerkin 9 osassa B on kuvattu), jolloin saatiin, sen jälkeen kun oli kromatografoitu silikalla eluoiden 33-%:isella EtOAc/heksaanilla, 13,8 g (saanto 72 %) 1-[2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-4-metoksifenyyli]-2-propanonia.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle C₁₅H₂₁N₂O₄:

C 64,50; H 7,58; N 5,01.

Todettu: C 63,80; H 7,32; N 5,48.

B. 6-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-glyoksyylihappoamidi

13,7 g (49 mmol) 1-[2-(tert-butoksikarbonyyliami-
no)-4-metoksifenyyli]-2-propanonia käsiteltiin esimerkin
5 9 osan C menetelmää käyttäen 20 ml:lla trifluorietikkahap-
poa ja tuote kromatografoitiin silikalla eluoiden 20-pro-
senttisella EtOAc/heksaanilla. Saatiin raakatuotteena
4,8 g (saanto 61 %) 6-metoksi-2-metyyli-1H-indolia. Tätä
ainetta (30 mmol) käsiteltiin esimerkin 6 osan A mene-
10 telmällä 1,2 g:lla (30 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä
ja 3,6 ml:lla bentsyylibromidia DMF:ssa, jolloin saatiin,
sen jälkeen kun oli kromatografoitu silikalla (eluoiden
25-%:isella EtOAc/heksaanilla) 4,77 g (saanto 63 %) 6-me-
toksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indolia. 1,97 g (8
15 mmol) 6-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indolia
saatettiin reagoimaan esimerkin 16 osan C menetelmällä
0,73 ml:n (8,4 mmol:n) kanssa oksalyylikloridia ja sitten
ammoniakin kanssa, jolloin saatiin 0,875 g (saanto 34 %)
6-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-glyok-
20 syylihappoamidia EtOAc:sta, sp. 230 - 234 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{18}N_2O_3$:

C 70,79; H 5,63; N 8,69.

Todettu: C 70,11; H 5,71; N 8,70.

**C. 6-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-glykoli-
25 happeamidi**

4,15 g (12,9 mmol) 6-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indoli-3-glyoksyylihappoamidia (esimerkki 16)
saatettiin reagoimaan EtOH:a liuottimena käyttäen 0,605
g:n (16 mmol:n) kanssa $NaBH_4$:ä esimerkin 17 osassa A käyte-
30 tyllä menetelmällä ja raakatuote pestiin EtOAc:lla ja ve-
dellä, jolloin saatiin 2,6134 g (63 %) 6-metoksi-2-metyy-
li-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-glykoli-
happeamidia, sp. 196 - 198 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

35 C 70,35; H 6,22; N 8,64.

Todettu: C 70,49; H 6,23; N 8,85.

D. 6-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

720 mg (2,2 mmol) 6-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylime-
 5 tyyli)-1H-indoli-3-glykolihamppoamidia, 0,4 ml (2,5 mmol)
 trietyylisilaania ja 10 ml trifluorietikkahappoa saatet-
 tiin reagoimaan esimerkin 17 osan B menetelmää käyttäen ja
 tuote kromatografoitiin silikalla (eluoiden 33-%:isella
 EtOAc/heksaanilla) ja kiteytettiin metyleenikloridista/
 MeOH:sta, jolloin saatiin 164 mg (saanto 24 %) 6-metoksi-
 10 2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp.
 136 - 139 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{20}N_2O_3$:

C 74,00; H 6,54; N 9,08.

Todettu: C 73,72; H 6,57; N 9,00.

Esimerkki 30

6-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

Liuokseen, jonka muodosti 1,53 g (5 mmol) 6-me-
 toksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia,
 20 lisättiin 20 ml (20 mmol) 1 M BBr_3 :a metyleenikloridissa
 ja seosta sekoitettiin 3 tuntia. Lisättiin vettä ja seosta
 uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin NaCl-liuoksella,
 kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös
 kromatografoitiin silikalla ja tuote eluointiin 5-%:isella
 25 MeOH/metyleenikloridilla, jolloin saatiin 658 mg (saanto
 45 %) 6-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-
 asetamidia, sp. 174 - 179 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{18}N_2O_2$:

C 73,45; H 6,16; N 9,52.

30 Todettu: C 72,43; H 6,08; N 9,92.

Esimerkki 31

**4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
 metyyli)-1H-indol-6-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesterin
 valmistus**

35 Liuosta, jonka muodosti 294 mg (1 mmol) 6-hydroksi-
 2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, käsi-

telttiin 40 mg:lla (1 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 1 tunnin kuluttua lisättiin 0,15 ml (1 mmol) etyyli-4-bromibutyraattia. Seosta sekoitettiin 2 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin NaCl-liuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden EtOAc:lla, jolloin saatiin ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ /heksaanista kiteyttämisen jälkeen) 228 mg (saanto 76 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-6-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä, sp. 126 - 133 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$:

C 70,57; H 6,91; N 6,86.

Todettu: C 70,47; H 6,97; N 6,80.

Esimerkki 32

4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-6-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

Liuosta, jonka muodostivat 100 mg (0,245 mmol) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-6-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä ja 2 ml 1 N NaOH:a 5 ml:ssa EtOH:a, sekoitettiin 1,5 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin EtOAc:lla. Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi pH-arvoon 6 1 N HCl:lla ja uutettiin EtOAc:lla, EtOAc kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:sta, jolloin saatiin 44 mg (saanto 47 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-6-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 180 - 184 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$:

C 69,46; H 6,36; N 7,36.

Todettu: C 69,68; H 6,38; N 6,37.

Esimerkki 33

5-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-6-yyli]oksi]pentaanihapon etyyliesterin valmistus

147 mg (0,5 mmol) 6-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia saatettiin reagoimaan

esimerkin 33 menetelmää käyttäen 20 mg:n (0,5 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 0,08 ml:n (0,05 mmol:n) kanssa etyyli-5-bromivaleraattia. Kun oli kromatografoitu silikalla (eluoiden ensin 50-%:isella EtOAc/hek-
 5 saanilla, sitten EtOAc:lla) ja kiteytetty MeOH/CH₂Cl₂:sta, saatiin 150 mg (saanto 71 %) 5-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-6-yyli]oksi]pentaanihapon etyyliesteriä, sp. 123 - 135 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle C₂₅H₃₀N₂O₄:

10 C 71,07; H 7,16; N 6,63.

Todettu: C 71,20; H 7,15; N 6,73.

Esimerkki 34

5-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
 metyyli)-1H-indol-6-yyli]oksi]pentaanihapon valmistus

15 100 mg (0,24 mmol) 5-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-6-yyli]oksi]pentaanihapon etyyliesteriä hydrolysoitiin, kuten esimerkissä 34, 2 ml:lla 1 N NaOH:a, jolloin saatiin MeOH/CH₂Cl₂:sta ki-
 20 teyttämisen jälkeen 53 mg (saanto 56 %) 5-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-6-yyli]-
 oksi]pentaanihappoa, sp. 103 - 107 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle C₂₃H₂₆N₂O₄:

C 70,03; H 6,64; N 7,10.

Todettu: C 69,78; H 6,81; n 7,34.

25 Esimerkki 35

4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-
 3-asetamidin valmistus

A. N-tert-butoksikarbonyyli-3-metoksi-2-metyyliani-
 liini

30 25,8 g (188 mmol) 3-metoksi-2-metyylianiiliinia käsiteltiin esimerkin 1 osan A menetelmällä 41 g:lla (188 mmol:lla) di-tert-butyylidikarbonaattia, jolloin saatiin kromatografoimalla silikalla (eluoiden 25-%:isella EtOAc/hek-
 35 saanilla) 16,4 g (saanto 80 %) N-tert-butoksikarbonyyli-3-metoksi-2-metyylianiiliinia.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{13}H_{19}NO_3$:

C 65,80; H 8,07; N 5,90.

Todettu: C 64,31; H 7,76; N 6,58.

B. 4-metoksi-2-metyyli-1H-indoli

- 5 N-tert-butoksikarbonyyli-3-metoksi-2-metyylianiili-
ni (43 g, 0,18 mol) saatettiin reagoimaan 280 ml:n (0,36
mol:n) kanssa 1,3 M sek-butyylilitiumia sykloheksaanissa
ja sitten 18,5 g:n (0,18 mol:n) kanssa N-metoksi-N-metyy-
liasetamidia, kuten esimerkin 9 osassa B on kuvattu, jol-
10 loin saatiin 39,5 g 1-[2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-6-
metoksifenyyli]-2-propanonin ja lähtöaineanilidin seosta.
Tämä seos liuotettiin 100 ml:aan metyleenikloridia ja 40
ml:aan trifluorietikkahappoa ja sekoitettiin yhteensä 26
tuntia. Seos pestiin vedellä, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väke-
15 vöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla
eluoiden 20-%:isella EtOAc/heksaanilla, jolloin saatiin
 CH_2Cl_2 /heksaanista kiteytyksen jälkeen 13,9 g 4-metoksi-2-
metyyli-1H-indolia, sp. 80 - 86 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{10}H_{11}NO$:

20 C 74,51; H 6,88; N 8,69.

Todettu: C 74,41; H 7,08; N 8,47.

C. 4-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

- 25 13,9 g (86 mmol) 4-metoksi-2-metyyli-1H-indolia,
54 ml (86 mmol) 1,6 M n-butyylilitium/heksaania ja 86 ml
(86 mmol) 1 M $ZnCl_2$ /eetteriä saatettiin reagoimaan esimer-
kin 1 osan C menetelmää käyttäen, jolloin saatiin silika-
kromatografian (eluoititiin 20-%:isella EtOAc/heksaanilla)
jälkeen 11,2 g (saanto 53 %) 4-metoksi-2-metyyli-1H-indo-
30 li-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 117 - 121 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{14}H_{17}NO_3$:

C 68,00; H 6,93; N 5,66.

Todettu: C 68,29; H 6,98; N 5,73.

D. 4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

7,4 g (30 mmol) 4-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä, 1,2 g (30 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 3,6 ml (30 mmol) bentsyylibromidia saatettiin reagoimaan esimerkin 16 osan B menetelmää käyttäen, jolloin saatiin silikalla kromatografoinnin ja MeOH/heksaanista kiteyttämisen jälkeen 6,16 g (saanto 61 %) 4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 75 - 80 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{23}NO_3$:

C 74,75; H 6,87; N 4,15.

Todettu: C 74,93; H 6,66; N 4,02.

E. 4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi

Liuosta, jonka muodostivat 2,8 g (8,3 mmol) 4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 10 ml hydratsiinia 40 ml:ssa EtOH:a, kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 16 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin NaCl-liuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin MeOH:sta, jolloin saatiin 2,0 g (saanto 75 %) 4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, sp. 145 - 147 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{21}N_3O_2$:

C 70,56; H 6,55; N 12,99.

Todettu: C 70,82; H 6,67; N 13,16.

F. 4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Seosta, jonka muodostivat 2,0 g (6,2 mmol) 4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia ja noin 1 g Raney-Ni:ä, kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 1 tunti, jäähdytettiin, lisättiin metyleenikloridia ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden 5-pro-

senttisellä MeOH/EtOAc:lla, jolloin saatiin 1,5 g (saanto 79 %) 4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 145 - 146 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

5 C 74,08; H 6,54; N 9,08.

Todettu: C 75,09; H 6,48; N 9,20.

Esimerkki 36

4-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

10 Liuos, jonka muodostavat 1,45 g (4,7 mmol) 4-metoksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia ja 14,1 ml (14,1 mmol) 1 M BBr₃:a metyleenikloridissa, saatettiin reagoimaan, kuten esimerkin 2 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin silikalla kromatografoinnin (eluoitiin
15 EtOAc/heksaanilla, sitten EtOAc:lla) jälkeen 908 mg (saanto 66 %) 4-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 200 - 208 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{18}N_2O_2$:

C 73,45; H 6,16; N 9,52.

20 Todettu: C 73,70; H 6,420; N 9,52.

Esimerkki 37

4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteri

25 Liuosta, jonka muodosti 294 mg (1 mmol) 4-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, käsiteltiin 40 mg:lla (1 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 1 tunnin kuluttua lisättiin 0,15 ml (1 mmol) etyyli-4-bromibutyraattia. Seosta sekoitettiin 2 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin NaCl-liuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin alipaineessa.
30 Jäännös kiteytettiin MeOH/heksaanista, jolloin saatiin yhteensä 235 mg (saanto 58 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä, sp. 115 - 116 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{28}N_2O_4$:

C 70,57; H 6,91; N 6,86.

Todettu: C 70,68; H 6,97; N 7,02.

Esimerkki 38

5 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

Liuosta, jonka muodostivat 100 mg (0,245 mmol) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä ja 2 ml 1 N NaOH:a 5 ml:ssa EtOH:a, sekoitettiin 3,0 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin EtOAc:lla. Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi pH-arvoon 6 1 N HCl:lla ja uutettiin EtOAc:lla, EtOAc kuivattiin ($MgSO_4$) ja alipaineessa väkevöitäessä muodostui sakka, joka erotettiin ja pestiin 15 MeOH:lla, jolloin saatiin 40 mg (saanto 42 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 192 - 193 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{24}N_2O_4$:

C 69,46; H 6,36; N 7,36.

20 Todettu: C 68,17; H 6,05; N 6,99.

Esimerkki 39

2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesterin valmistus

25 294 mg (1 mmol) 4-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylime-tyyli)-1H-indoli-3-asetamidia käsiteltiin esimerkin 37 menetelmää käyttäen 40 mg:lla (1 mmol:lla) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 0,10 ml:lla (1 mmol:lla) metyyli-2-bromiasetaattia, jolloin saatiin silikakromatografian (eluoi-
30 tiin 50-%:isella EtOAc/heksaanilla, sitten EtOAc:lla ja sen jälkeen 2-%:isella MeOH/EtOAc:lla) jälkeen 278 mg (saanto 76 %) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyli-esteriä, sp. 206 - 208 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{22}N_2O_4$:

C 68,84; H 6,05; N 6,65.

Todettu: C 769,06; H 5,87; N 7,40.

Esimerkki 40

5 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon valmistus

Liuosta, jonka muodostivat 100 mg (0,245 mmol) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä ja 2 ml 1 N NaOH:a 5 ml:ssa EtOH:a, sekoitettiin 2,0 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin EtOAc:lla. Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi pH-arvoon 6 1 N HCl:lla ja uutettiin EtOAc:lla, EtOAc kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin MeOH:sta, jolloin saatiin 54 mg (saanto 57 %) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahappoa, sp. 225 - 227 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{20}H_{20}N_2O_4$:

C 68,17; H 5,72; N 7,95.

20 Todettu: C 68,35; H 5,79; N 7,94.

Esimerkki 41

[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon valmistus

25 A. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteri

147 mg (0,5 mmol) 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia saatettiin reagoimaan esimerkissä 39 kuvattua menetelmää käyttäen 20 mg:n (0,5 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sitten 80 mg:n (0,0 mmol:n) kanssa 3-bromipropyylifosfonihapon dimetyyliesteriä. Lopputuote kiteytettiin MeOH/heksaanista, jolloin saatiin 126 mg (saanto 57 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]ok-

si]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä, sp. 136 - 138 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{23}H_{29}N_2O_5P$:

C 62,15; H 6,58; N 6,30.

5 Todettu: C 61,09; H 6,71; N 5,94.

B. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappo

10 Liuosta, jonka muodostivat 100 mg (0,23 mmol) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä ja 0,24 ml (1,8 mmol) bromitrimetyylisilaania 2 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 18 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa, lisättiin 5 ml MeOH:a, sekoitettiin 0,5 tuntia ja väkevöitiin. Jäännös kiteytettiin

15 EtOAc/MeCN/HOAc/H₂O:sta, jolloin saatiin 40 mg (saanto 42 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappoa, sp. 201 - 203 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{25}N_2O_5P$:

20 C 60,57; H 6,05; N 6,73.

Todettu: C 60,53; H 6,08; N 6,74.

Esimerkki 42

2-bromi-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

25 A. 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon bentsyyliesteri

910 mg:aan (2,5 mmol:iin) 5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon bentsyyliesteriä, joka oli 75 ml:ssa hiilitetrakloridia, lisättiin N-bromisukkinimidiä (450 mg, 2,5 mmol) ja seosta sekoitettiin 0,5 tuntia. Pestiin Na₂S₂O₃-liuoksella, vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivatettiin (Na₂SO₄), minkä jälkeen CCl₄ poistettiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla (eluiden metyleenikloridilla) ja kiteytettiin eetteristä/heksaanista, jolloin saatiin 765 mg (saanto 67 %) 2-bromi-

30

35

5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon bent-syyliesteriä, sp. 89 - 90 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{22}BrNO_3$:

C 64,66; H 4,78; N 3,02.

5 Todettu: C 64,43; H 4,75; N 2,96.

B. 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Liuosta, jonka muodostivat 120 mg (0,26 mmol) 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon bent-syyliesteriä ja 2 ml 0,67 M $(CH_3)_2AlNH_2$ /bentseeniä 20 ml:ssa bentseeniä, kuumennettiin 23,5 tuntia lisäten samalla lisää alumiinireagenssia silloin tällöin. Seos kaadettiin jäähän, hajotettiin 1 N HCl:lla ja uutetiin EtOAc:lla. Uute pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_3) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden gradientilla $CH_2Cl_2 \rightarrow 2\%$ MeOH/ CH_2Cl_2 , jolloin saatiin 100 mg (saanto 100 %) 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 172 - 174 °C.

20 Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{17}BrN_2O_2$:

C 57,92; H 4,59; N 7,50; Br 21,41.

Todettu: C 57,71; H 4,56; N 7,42; Br 21,67.

Esimerkki 43

25 **4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylime-tyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus**

Liuosta, jonka muodostivat 600 mg (1,6 mmol) 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (erässä oli epäpuhtautena 2,4-dibromi-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia) ja 10 ml 1 M BBr_3/CH_2Cl_2 :a 100 ml:ssa CH_2Cl_2 :a, sekoitettiin 2,5 tuntia, lisättiin 100 ml 1 N HCl:a, sekoitettiin hyvin ja CH_2Cl_2 -kerros erotettiin. Pesun ja kuivauksen (Na_2SO_4) jälkeen liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla ja eluoitiin gradientilla (1 % MeOH/ $CH_2Cl_2 \rightarrow 4\%$ MeOH/ CH_2Cl_2), jolloin saatiin aikaisemmissa fraktioissa

2,4-dibromi-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi (115 mg) ja myöhemmissä fraktioissa 2-bromi-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi (115 mg). Jälkimmäisten fraktioiden aine (100 mg, 0,28 mmol) liuotettiin 20 ml:aan DMSO:a, lisättiin 20 mg 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 10 minuutin kuluttua lisättiin 0,1 ml etyyli-4-bromibutyyraattia. Kun oli kuumennettu 1,25 tuntia 85 °C:ssa, seos laimennettiin vedellä, uutettiin EtOAc:lla ja EtOAc-liuos pestiin vedellä, kylläisellä NaCl-liuoksella, 10 kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla (eluoiden 1-%:isella MeOH/ CH_2Cl_2 :lla → 3-%:isella MeOH/ CH_2Cl_2 :lla), jolloin saatiin 80 mg 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylime-tyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä öljynä. Tämä aine liuotettiin 20 ml:aan EtOH:a, lisättiin 15 1 ml 2 N NaOH:a ja seosta sekoitettiin 19 tuntia. Kun seos oli tehty happamaksi 1 N HCl:lla, sitä uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin EtOH/eetteristä, jolloin saatiin 80 mg 20 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4$:

C 56,64; H 4,75; N 6,29.

25 Todettu: C 42,71; H 3,76; N 4,50.

Esimerkki 44

5-hydroksi-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

30 Liuos, jonka muodosti 600 mg (1,6 mmol) 5-metoksi-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (esimerkki 12), saatettiin reagoimaan 10 ml:n kanssa 1 M $\text{BBR}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:a, kuten esimerkin 2 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin raakatuotteena 440 mg (saanto 64 %) 5-hydroksi-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia. 35

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{18}H_{18}N_2O_2S$:

C 66,23; H 5,56; N 8,58; S 9,82.

Todettu: C 66,45; H 5,55; N 8,29; S 9,72.

Esimerkki 45

5 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesterin valmistus

10 Liuosta, jonka muodostivat 465 mg (1,4 mmol) 5-hydroksi-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (esimerkki 46), 60 mg (1,5 mmol) 60-%:ista NaH/mine-raaliöljyä ja 0,25 ml (1,7 mmol) etyyli-4-bromibutyrat-
15 tia, saatettiin reagoimaan kuten esimerkissä 45. Kun raakatuote oli pesty EtOH/eetterillä, saatiin 510 mg (saanto 83 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä, sp. 109 - 111 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{24}H_{28}N_2O_4S$:

C 65,43; H 6,41; N ,36; S 7,28.

Todettu: C 65,24; H 6,44; N 6,12; S 7,30.

20 Esimerkki 46

4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

245 mg (0,56 mmol) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-(metyylitio)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä (esimerkki 47) hydrolysoitiin, kuten esimerkissä 45 on kuvattu, 1 ml:lla 5 N NaOH:a
25 5 ml:ssa THF:a ja 15 ml:lla EtOH:a. Raakatuote pestiin EtOH/eetterillä, jolloin saatiin 195 mg (saanto 85 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-(metyylitio)-1-(fenyylime-
30 tyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 187 - 188 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{24}N_2O_4S$:

C 64,05; H 5,86; N 6,79; S 7,77.

Todettu: C 63,81; H 5,89; N 6,80; S 7,66.

Esimerkki 47**5-(4-amino-4-oksobutoksi)-2-(metyyilitio)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus**

10 ml 0,6 M $(\text{CH}_3)_2\text{AlNH}_2$ /bentseeniä lisättiin 200
 5 mg:aan (0,45 mmol:iin) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyilitio-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaani-
 hapon etyyliesteriä (esimerkki 46) 25 ml:ssa bentseeniä ja
 seosta kuumennettiin 50 °C:ssa 1,75 tuntia. Jäähdyttämisen
 jälkeen seos hajotettiin jäällä ja lisättiin 1 N HCl:a.
 10 Seosta uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin kylläisel-
 lä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin ali-
 paineessa. Jäännös kiteytettiin EtOH/ CH_2Cl_2 :sta, jolloin
 saatiin 155 mg (saanto 84 %) 5-(4-amino-4-oksobutoksi)-
 2-(metyyilitio)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia,
 15 sp. 185 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$:

C 64,21; H 6,12; N 10,21; S 7,79.

Todettu: C 64,42; H 6,54; N 8,97; S 7,11.

Esimerkki 48**20 5-metoksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-asetamidin valmistus****A. 5-metoksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri**

25 2,0 g (8,12 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin
 6 osassa A kuvattua menetelmää käyttäen 0,325 g:n kanssa
 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 1,84 g:n (8,1 mmol:n)
 kanssa tetradekyylibromidia, jolloin saatiin silikalla
 30 kromatografoinnin (eluoitin 15-%:isella EtOAc/heksaanil-
 la) jälkeen 1,66 g (saanto 46 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-
 tetradekyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_3$:

C 75,80; H 10,22; N 3,16.

Todettu: C 75,93; H 10,32; N 3,28.

B. 5-metoksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-etikkahappo

Liuosta, jonka muodostivat 1,60 g (3,6 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 10 ml 1 N NaOH:a 25 ml:ssa MeOH:a, sekoitettiin 16 tuntia, se tehtiin happamaksi 1 N HCl:lla ja sakka suodatettiin, jolloin saatiin 1,36 g (saanto 90 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-etikkahappoa, sp. 105 - 107 °C.

10 Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{41}NO_3$:

C 75,40; H 9,94; N 3,37.

Todettu: C 76,96; H 10,37; N 3,57.

C. 5-metoksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-asetamidi

15 Oksalyylikloridia (1 ml) lisättiin 1,36 g:aan (3,2 mmol:iin) 5-metoksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-etikkahappoa 50 ml:ssa metyleenikloridia ja 1 tippaan DMF:a ja kun oli sekoitettu 1 tunti, reaktioseos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan THF:a ja
20 siihen kuplitettiin vedetöntä ammoniakkia 0,5 tuntia. Kun oli laimennettu EtOAc:lla, seos pestiin vedellä, kuivatettiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikalla ja eluoitiin 2-%:isella MeOH/metyleenikloridilla, jolloin saatiin 0,42 g (saanto 32 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 117 -
25 118 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $C_{26}H_{42}N_2O_3$:

C 75,32; H 10,21; N 6,76.

Todettu: C 74,41; H 9,67; N 7,67.

30 **Esimerkki 49**

4-[[2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

A. 5-hydroksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-asetamidi

35 Liuosta, jonka muodosti 300 mg (0,75 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-asetamidia (esi-

merkki 14, osa C) 30 ml:ssa metyleenikloridia, käsiteltiin 2 ml:lla 1 N $\text{BBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$:a ja seosta sekoitettiin 3 tuntia. Seos kaadettiin veteen ja 100 ml:aan EtOAc:a ja orgaaninen kerros erotettiin, pestiin Na_2CO_3 -liuoksella, kuivattiin

5 (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena suunnilleen 300 mg 5-hydroksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-asetamidia.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$:

C 74,96; H 10,06; N 6,99.

10 Todettu: C 74,51; H 9,55; N 8,31.

B. 4-[[2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteri

5-hydroksi-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-3-asetamidia (300 mg, 0,75 mmol) liuotettiin 10 ml:aan DMF:a, lisättiin 40 mg (1,0 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliliöljyä ja seosta sekoitettiin 0,5 tuntia. Sen jälkeen lisättiin 0,143 ml (1,0 mmol) etyyli-4-bromibutyaattia, seosta sekoitettiin 20 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin EtOAc:lla. EtOAc-liuos pestiin 4 kertaa vedellä, 20 kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin EtOH/vedestä, jolloin saatiin 0,12 mg (saanto 31 %) 4-[[2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä, sp. 77 - 78 °C.

25 Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_4$:

C 72,34; H 9,79; N 5,44.

Todettu: C 72,13; H 9,63; N 5,17.

C. 4-[[2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indoli-5-yyli]oksi]butaanihappo

30 Liuosta, jonka muodostivat 120 mg (0,233 mmol) 4-[[2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä ja 1 ml 5 N NaOH:a 20 ml:ssa MeOH:a, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1 tunti, jäähdytettiin ja kaadettiin 100 ml:aan vettä ja tehtiin happamaksi 5 N HCl:lla. Seosta uutettiin 35

EtOAc:lla, EtOAc-liuos kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin MeOH:sta, jolloin saatiin 50 mg (saanto 44 %) 4-[[2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-tetradekyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 159 - 161 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$:

C 71,57; H 9,53; N 5,76.

Todettu: C 71,44; H 9,39; N 5,70.

Esimerkki 50

[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-heksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

A. 1-heksyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahaponetyyli-esteriä liuotettiin 25 ml:aan DMF:a ja lisättiin 0,3 g (7,5 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä. 0,25 tunnin kuluuttua lisättiin 1,1 ml (7,5 mmol) heksyylijodidia ja seosta sekoitettiin 16 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla ja etyyliasetaattiliuos pestiin vedellä. Kuivaamisen (Na_2SO_4) jälkeen liuos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä (eluoiden 5-%:isella EtOAc/tolueenilla), jolloin saatiin 1,01 g (saanto 61 %) 1-heksyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3$:

Laskettu: C 74,75; H 5,96; N 4,36.

Todettu: C 70,31; H 8,68; N 3,93.

B. 1-heksyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

2 M liuos, jonka muodosti $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ tolueenissa (15 ml, 0,03 mol), lisättiin 1,61 g:aan (0,03 mol) ammoniumkloridia pitäen lämpötila hitaasti 5 - 7 °C:ssa jää-vesihauteella. Haude poistettiin, seosta sekoitettiin 0,5 tuntia ja lisättiin 1,01 g (3,05 mmol) 1-heksyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä. Sekoitet-

tiin 16 tuntia, minkä jälkeen lisättiin varovasti 10 ml vettä ja seos lisättiin 1 N HCl:iin ja suureen määrään etyyliasetaatia. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, natriumbikarbonaattiliuoksella ja kuivattiin

5 (Na₂SO₄). Kun liuotin oli poistettu alipaineessa, jäännös kiteytettiin MeOH/vedestä, jolloin saatiin 0,37 g (saanto 40 %) 1-heksyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 120 - 121 °C.

Analyysi yhdisteelle C₁₈H₂₆N₂O₂:

10 Laskettu: C 71,49; H 8,67; N 9,26.

Todettu: C 71,64; H 8,54; N 9,21.

C. 1-heksyyli-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

Seosta, jonka muodostivat 1 ml 1 M BBr₃/metyleenikloridia ja 0,24 g (0,79 mmol) 1-heksyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia 20 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 16 tuntia, laimennettiin etyyliasetaatilla ja pestiin kaksi kertaa vedellä. Liuos kuivattiin (Na₂SO₄) ja liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena 0,23 g 1-heksyyli-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia.

15

20

D. [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-heksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteri

1-heksyyli-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia (230 mg, 0,8 mmol) liuotettiin 10 ml:aan DMF:a ja lisättiin 26 mg (0,8 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä. Seosta sekoitettiin 1 tunti, lisättiin 0,115 ml (0,8 mmol) etyyli-4-bromibutyraattia ja sekoittamista jatkettiin 96 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla, etyyliasetaatista pestiin vedellä ja kuivattiin (Na₂SO₄). Liuos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä (eluoiden 3-%:isella MeOH/metyleenikloridilla), jolloin saatiin 170 mg (saanto 53 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-heksyyli-2-metyyli-1H-in-

25

30

dol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä, sp. 69 - 71 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{23}H_{34}N_2O_4$:

Laskettu: C 68,63; H 8,51; N 6,96.

5 Todettu: C 68,90; H 8,59; N 6,80.

E. [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-heksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo

Seosta, jonka muodostivat 170 mg (0,42 mmol) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-heksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä ja 1 ml 5 N NaOH:a 10 20 ml:ssa MeOH:a, kuumennettiin palautusjäähdyttään 2,5 tuntia, jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja tehtiin voimakkaasti happamaksi 5 N HCl:lla. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla, kuivattiin (Na_2SO_4), väkevöitiin alipaineessa ja jäännös kiteytettiin MeOH:sta. Saatiin 37 mg (saanto 24 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-heksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 169 - 170 °C. 15

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{30}N_2O_4$:

Laskettu: C 67,35; H 8,07; N 7,48.

20 Todettu: C 67,59; H 8,06; N 7,42.

Esimerkki 51

5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-asetamidi

A. 5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

2,47 g (0,01 mol) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin 50 osassa A kuvattua menetelmää käyttäen 0,48 g:n (0,012 mol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sitten 2,17 ml:n (0,012 mol:n) kanssa jodioktaania. Tuote kromatografoitiin silikageelillä ja eluointiin 5-%:isella EtOAc/tolueneilla, jolloin saatiin 1,85 g (saanto 51 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä öljynä. 30

Analyysi yhdisteelle $C_{22}H_{33}NO_3$:

35 Laskettu: C 73,50; H 9,25; N 3,90.

Todettu: C 73,47; H 9,33; N 3,83.

B. 5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi

Seosta, jonka muodostivat 1,8 g (5 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliä ja
 5 3 ml hydratsiinia 125 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 16 tuntia. Seos kaadettiin veteen, uutettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä ja kuivatettiin (Na_2SO_4). Kun liuotin oli poistettu alipaineessa, jäännös
 10 kiteytettiin EtOH/vedestä, jolloin saatiin 1,29 g (saanto 75 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, sp. 135 - 136 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$:

Laskettu: C 69,53; H 9,04; N 12,16.

Todettu: C 69,69; H 9,07; N 11,89.

15 C. 5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-asetamidi

Seosta, jonka muodostivat 1,27 g (3,68 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia ja 1 g Raney-Ni:ä 60 ml:ssa etanolia, kuumennettiin
 20 palautusjäähdyttään 3 tuntia, jäähdytettiin, liuotin kaadettiin pois laskeutuneesta katalyytistä, käsiteltiin suodatusapuaaineella ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin, jolloin saatiin 1,03 g (saanto 85 %) 5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 96 - 98 °C.

25 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$:

Laskettu: C 72,69; H 9,15; N 8,48.

Todettu: C 72,48; H 9,26; N 8,33.

Esimerkki 52

30 [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

A. 5-hydroksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-asetamidi

35 Liuosta, jonka muodostivat 1,03 g (3,1 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-asetamidia ja 5 ml 1 M BBr_3 /metyleenikloridia 50 ml:ssa metyleenikloridia,

sekoitettiin 24 tuntia, kaadettiin veteen ja lisättiin 150 ml etyyliasetaattia. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin NaHCO_3 -liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silika-
 5 geelillä eluoiden 5-%:isella MeOH/metyleenikloridilla, jolloin saatiin 316 mg (saanto 32 %) 5-hydroksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-asetamidia.

B. [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyylioktyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteri

10 5-hydroksi-2-metyyli-1-oktyyli-1H-indoli-3-asetamidia (316 mg, 1,0 mmol) saatettiin reagoimaan 240 mg:n (1,0 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja siten 0,143 ml:n (1 mmol:n) kanssa etyyli-4-bromibutyraattia, kuten esimerkin 50 osassa D on kuvattu. Tuote kroma-
 15 tografoitiin silikageelillä (eluoiden 3-%:isella MeOH/metyleenikloridilla), jolloin saatiin 230 mg (saanto 53 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyylioktyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä, sp. 80 - 85 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$:

20 Laskettu: C 69,74; H 8,90; N 6,51.

Todettu: C 67,56; H 9,01; N 5,95.

C. [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyylioktyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo

230 mg (0,53 mmol) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyylioktyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä hydrolysoitiin esimerkin 1 osan E menetelmää käyttäen 2 ml:lla 5 N NaOH:a, jolloin saatiin MeOH:sta kiteyt-
 25 tämisen jälkeen 97 mg (saanto 45 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyylioktyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 164 - 165 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$:

Laskettu: C 68,63; H 8,51; N 6,96.

Todettu: C 66,40; H 8,30; N 6,82.

Esimerkki 53

[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-dekyyli-2-metyyli-1H-indoli-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

5 A. 1-dekyyli-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

Seos, jonka muodostivat 5 ml 1 M BBr₃/metyleenikloridia ja 0,98 g (2,73 mmol) 1-dekyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia 40 ml:ssa metyleenikloridia, saatettiin reagoimaan, kuten esimerkin 50 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin raakatuotteena 0,81 g (saanto 60 %) 1-dekyyli-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia.

B. [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-dekyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteri

1-dekyyli-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi (810 mg, 3,35 mmol) saatettiin reagoimaan 96 mg:n (2,4 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sitten 0,32 ml:n (2,4 mmol:n) kanssa etyyli-4-bromibutyraattia, kuten esimerkin 50 osassa D on kuvattu, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä (eluoiden 3-%:isella MeOH/metyleenikloridilla), jolloin saatiin 590 mg (saanto 55 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-dekyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä, sp. 93 - 95 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₇H₄₂N₂O₄:

25 Laskettu: C 70,71; H 9,23; N 6,11.

Todettu: C 70,57; H 9,03; N 6,17.

C. [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-dekyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo

Seosta, jonka muodostivat 590 mg (1,3 mmol) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-dekyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä ja 1,5 ml 5 N NaOH:a 20 ml:ssa MeOH:a, kuumennettiin palautusjäähdyttään 2,5 tuntia, jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja tehtiin voimakkaasti happamaksi 5 N HCl:lla. Sakka suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin MeOH:sta. Saatiin 430 mg (saanto

77 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-dekyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 163 - 165 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{38}N_2O_4$:

Laskettu: C 69,74; H 8,90; N 6,51.

5 Todettu: C 70,63; H 8,83; N 6,98.

Esimerkki 54

[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-sykloheksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

10 A. 1-sykloheksyyli-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

Seos, jonka muodostivat 2 ml 1 M BBr_3 /metyleenikloridia ja 330 mg (1,05 mmol) 1-sykloheksyyli-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia 25 ml:ssa metyleenikloridia, saatettiin reagoimaan, kuten esimerkin 50 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin raakatuotteena 300 mg 1-sykloheksyyli-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia.

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{24}N_2O_2$:

Laskettu: C 71,97; H 8,05; N 9,33.

Todettu: C 69,14; H 7,60; N 8,69.

20 B. [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)sykloheksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteri

1-sykloheksyyli-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi (300 mg, 1,0 mmol) saatettiin reagoimaan 40 mg:n (1,0 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sitten 25 0,143 ml:n (1,0 mmol:n) kanssa etyyli-4-bromibutyraattia, kuten esimerkin 50 osassa D on kuvattu, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä (eluoiden 2-%:isella MeOH/metyleenikloridilla), jolloin saatiin 190 mg (saanto 46 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-sykloheksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyli-30 esterinä, sp. 92 - 94 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{24}H_{34}N_2O_4$:

Laskettu: C 69,54; H 8,27; N 6,76.

Todettu: C 69,72; H 8,33; N 6,70.

C. [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-sykloheksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo

Seosta, jonka muodostivat 190 mg (0,46 mmol) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-dekyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä ja 2 ml 5 N NaOH:a 20 ml:ssa MeOH:a, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia, jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja tehtiin voimakkaasti happamaksi 5 N HCl:lla. Sakka suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin MeOH:sta. Saatiin 50 mg (saanto 28 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-sykloheksyyli-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 212 - 214 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{22}H_{30}N_2O_4$:

Laskettu: C 68,37; H 7,82; N 7,25.
 15 Todettu: C 68,19; H 7,54; N 7,02.

Esimerkki 55

[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yyli)metyyli]-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon valmistus

20 A. 1-([1,1'-bifenyl]-2-yyli)metyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä (988 mg, 4 mmol) lisättiin 160 mg:aan (4 mmol:iin) NaH/mineraaliöljyä (pesty aikaisemmin heksaanilla), seosta sekoitettiin 0,5 tuntia ja lisättiin 0,74 ml (4 mmol) 2-(bromimetyyli)bifenyyliä. 2 tunnin kuluttua lisättiin vettä ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasettaatti pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 20-%:isella EtOAc/heksaanilla, jolloin saatiin 1,18 g (saanto 72 %) 1-([1,1'-bifenyl]-2-yyli)metyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä öljynä.

B. 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

Seosta, jonka muodostivat 1,18 g (2,86 mmol) 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä 3 ml:ssa hydratsiinia 20 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 16 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin vettä ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin, jolloin saatiin 1,02 g 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia. Seosta, jonka muodostivat 576 mg (1,44 mmol) tätä ainetta ja 300 mg Raney-Ni:ä 20 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin dekantoitiin ja Raney-Ni pestiin kaksi kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset liuottimet väkevöitiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja eluoitiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 369 mg (saanto 67 %) 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia.

C. 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

Liuosta, jonka muodostivat 369 mg (0,96 mmol) 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia ja 4 ml 1 M BBr₃/metyleenikloridia 20 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 6 tuntia. Seos väkevöitiin alipaineessa, jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Väkevöitiin alipaineessa, minkä jälkeen jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja eluoitiin EtOAc:lla, jolloin saatiin 295 mg (saanto 85 %) 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia.

D. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]-fosfonihapon dimetyyliesteri

1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia (295 mg, 0,8 mmol) lisättiin 32 mg:aan (0,8 mmol) NaH/mineraaliöljyä 10 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 1 tunti, lisättiin 121 mg (0,8 mmol) (3-bromipropyyli)fosfonihapon dimetyyliesteriä ja sekoittamista jatkettiin 5,5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla, etyyliasetaatista pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden gradientilla EtOAc → 10 % MeOH/EtOAc, jolloin saatiin 140 mg (saanto 34 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä.

E. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]-fosfonihappo

[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä (130 mg, 0,25 mmol) ja 0,3 ml (3 mmol) trimetyylisilyylibromidia 2 ml:ssa metyleenikloridia sekoitettiin 16 tuntia, lisättiin 5 ml MeOH:a, sekoitettiin 0,75 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin EtOAc/MeCN/HOAc/vedestä, jolloin saatiin 41 mg (saanto 33 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappoa, sp. 200 - 202 °C.

30 Analyysi yhdisteelle C₂₇H₂₉N₂O₅P:

Laskettu: C 65,84; H 5,94; N 5,69.

Todettu: C 65,56; H 5,85; N 5,74.

Esimerkki 56**2-etyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus**

2-etyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi (5,05 g, 15,7 mmol) ja 47 ml 1 M BBr_3 :a 100 ml:ssa metyleenikloridia saatettiin reagoimaan kuten esimerkin 56 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä eluoiden EtOAc :lla, jolloin saatiin 3,64 g (saanto 75 %) 2-etyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia keltaisena vaah-
tona.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$:

Laskettu: C 74,00; H 6,54; N 9,08.

Todettu: C 73,55; H 6,40; N 8,73.

Esimerkki 57**[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesterin valmistus**

2-etyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi (308 mg, 1 mmol) saatettiin reagoimaan 40 mg:n (1 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH /mineraaliöljyä ja sitten 0,15 ml:n (1 mmol:n) kanssa etyyli-4-bromibutyrattia, kuten esimerkin 56 osassa D on kuvattu, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 50-%:isella EtOAc /heksaanilla, jolloin saatiin 231 mg (saanto 55 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihaponetyyli-
esteriä.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$:

Laskettu: C 71,07; H 7,16; N 6,63.

Todettu: C 71,21; H 7,24; N 6,53.

Esimerkki 58**[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus**

Seosta, jonka muodostivat 200 mg (0,5 mmol) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-in-

dol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä ja 4 ml 1 N NaOH:a 10 ml:ssa EtOH:a, sekoitettiin 1,5 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin EtOAc:lla. Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi pH-arvoon 5 1 N HCl:lla, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin suolaliuoksella ja kuivatettiin (MgSO₄). Liuotin haihdutettiin alipaineessa, jäännöstä sekoitettiin eetteri/MeOH:n kanssa ja liukenematon aine suodatettiin, jolloin saatiin 120 mg (saanto 61 %) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 196 - 199 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₃H₂₆N₂O₄:

Laskettu: C 70,03; H 6,64; N 7,10.

Todettu: C 69,96; H 6,78; N 6,85.

Esimerkki 59

2-etyyli-5-(4-hydratsino-4-oksobutoksi)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

Seosta, jonka muodostivat 211 mg (0,05 mmol) [4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä ja 1 ml hydratsiinia 5 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla, etyyliasetaatista pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin (MgSO₄) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä sekoitettiin MeOH:n kanssa ja liukenematon aine suodatettiin, jolloin saatiin 177 mg (saanto 87 %) 2-etyyli-5-(4-hydratsino-4-oksobutoksi)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 176 - 179 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₃H₂₈N₄O₃:

Laskettu: C 67,63; H 6,91; N 13,72.

Todettu: C 67,58; H 7,01; N 13,95.

Esimerkki 60

5-(4-amino-4-oksobutoksi)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

Seosta, jonka muodostivat 150 mg (0,37 mmol) 2-etyyli-5-(4-hydratsino-4-oksobutoksi)-1-(fenyylimetyyli)-

li)-1H-indoli-3-asetamidia ja 200 mg Raney-Ni:ä 15 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen EtOH kaadettiin pois ja Raney-Ni pestiin kaksi kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt pesunesteet suodatettiin, väkevöitiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikalla eluoiden EtOAc:lla, sitten 10-%:isella MeOH/EtOAc:lla, jolloin saatiin 69 mg (saanto 47 %) 5-(4-amino-4-oksobutoksi)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 176 - 179 °C.

10 Analyysi yhdisteelle $C_{23}H_{27}N_3O_3$:

Laskettu: C 70,20; H 6,92; N 10,68.

Todettu: C 69,92; H 7,13; N 10,64.

Esimerkki 61

15 [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteri

5-hydroksi-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (308 mg, 1,0 mmol) lisättiin 40 mg:aan (1,0 mmol:iin) NaH/mineraaliöljyä (pesty heksaaneilla) 4 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 0,5 tuntia, lisättiin 196 mg (0,85 mmol) (3-bromipropyyli)fosfonihapon dimetyyliesteriä ja sekoittamista jatkettiin 6,5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla, etyyliasetaatti pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden EtOAc:lla, 5-%:isella MeOH/EtOAc:lla, sitten 10-%:isella MeOH/EtOAc:lla, jolloin saatiin 269 mg (saanto 59 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteri.

25

30

Analyysi yhdisteelle $C_{24}H_{31}N_2O_5P$:

Laskettu: C 62,89; H 6,82; N 6,11.

Todettu: C 62,72; H 6,97; N 6,29.

Esimerkki 62

[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon valmistus

- 5 [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dime-
tyyliesteriä (150 mg, 0,33 mmol) ja 0,35 ml (2,6 mmol)
trimetyylisilylibromidia, jotka olivat 2 ml:ssa metylee-
nikloridia, sekoitettiin 16 tuntia, lisättiin 5 ml MeOH:a,
10 sekoitettiin 1,0 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jään-
nös kiteytettiin EtOAc/MeCN/HOAc/vedestä, jolloin saatiin
138 mg (saanto 97 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyy-
li-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfo-
nihappoa, sp. 194 - 196 °C.

- 15 Analyysi yhdisteelle $C_{22}H_{27}N_2O_5P$:

Laskettu: C 61,39; H 6,32; N 6,51.

Todettu: C 61,35; H 6,38; N 6,35.

Esimerkki 63

- 20 [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon mono-
metyyliesteri

- Seosta, jonka muodostavat 162 mg (0,35 mmol)
[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-
1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyylieste-
25 riä ja 5 ml 1 N NaOH:a 10 ml:ssa MeOH:a, kuumennettiin
palautusjäähdyttäen 5 tuntia, laimennettiin vedellä ja
uutettiin etyyliasetaatilla. Vesipitoinen kerros tehtiin
happamaksi pH-arvoon 2 - 3 1 N HCl:lla ja uutettiin etyy-
liasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksel-
30 la, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin
saatiin 120 mg (saanto 77 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyy-
li)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]pro-
pyyli]fosfonihapon monometyyliesteriä.

- 35 Analyysi yhdisteelle $C_{23}H_{29}N_2O_5P$:

Laskettu: C 62,15; H 6,58; N 6,30.

Todettu: C 63,15; H 6,45; N 4,81.

Esimerkki 64

[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)-
 metyyli]-2-etyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoniha-
 pon valmistus

5 A. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-metok-
 si-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyli-
 esterinä (1,82 g, 7,4 mmol) lisättiin 296 mg:aan (7,4
 mmol:iin) NaH/mineraaliöljyä (pesty aikaisemmin heksaa-
 10 nilla), seosta sekoitettiin 0,5 tuntia ja lisättiin 0,93
 ml (7,4 mmol) 3-klooribentsyylikloridia. 21 tunnin kulut-
 tua lisättiin vettä ja seosta uutettiin etyyliasetaatil-
 la. Etyyliasetaatti pestiin suolaliuoksella, kuivattiin
 (MgSO₄) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoi-
 15 tiin silikageelillä eluoiden 20-%:isella EtOAc/heksaanil-
 la, jolloin saatiin 2,13 g (saanto 75 %) 1-[(3-kloorife-
 nyyli)metyyli]-2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon
 etyyliesterinä öljynä.

Analyysi yhdisteelle C₂₂H₂₄ClNO₃:

20 Laskettu: C 68,48; H 6,27; N 6,63.

Todettu: C 68,25; H 6,52; N 3,45.

B. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-metok-
 si-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi

Seosta, jonka muodostivat 1,93 g (5 mmol) 1-[(3-
 25 kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-
 etikkahapon etyyliesterinä ja 5 ml hydratsiinia 20 ml:ssa
 etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 19 tuntia.
 Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin vettä ja seosta uutet-
 tiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suo-
 30 laliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin, jolloin
 saatiin 1,144 g (saanto 62 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyy-
 li]-2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia.

Analyysi yhdisteelle C₂₀H₂₂ClN₃O₂:

Laskettu: C 64,60; H 5,96; N 11,30.

35 Todettu: C 64,37; H 6,13; N 11,18.

C. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-asetamidi

Seosta, jonka muodostivat 340 mg (0,92 mmol) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-
 5 etikkahappohydratsidia ja 200 mg Raney-Ni:ä 20 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 2,5 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen liuotin dekantoitiin ja Raney-Ni pestiin kaksi kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset liuottimet suodatettiin, väkevöitiin alipaineessa ja
 10 jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 244 mg (saanto 74 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-asetamidia.

D. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-hydroksi-1H-indoli-3-asetamidi

Liuosta, jonka muodostivat 226 mg (0,63 mmol) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-asetamidia ja 2,5 ml 1 M BBr₃/metyleenikloridia 15 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 6 tuntia. Seos väkevöitiin
 20 alipaineessa, jäännös liuotettiin etyyliasetaatilla, pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO₄). Kun oli väkevöity alipaineessa, jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja eluointiin EtOAc:lla, jolloin saatiin 174 mg (saanto 81 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-
 25 hydroksi-1H-indoli-3-asetamidia.

E. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteri

1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-5-hydroksi-1H-indoli-3-asetamidia (170 mg, 0,5 mmol) lisättiin 20
 30 mg:aan (0,5 mmol:iin) NaH/mineraaliöljyä 10 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 1 tunti, lisättiin 121 mg (0,8 mmol) (3-bromipropyyli)fosfonihapon dimetyyliesteriä ja sekoittamista jatkettiin 4 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin
 35 etyyliasetaatilla, etyyliasetaatista pestiin suolaliuoksella.

la, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden EtOAc:lla, sitten 10-prosenttisella MeOH/EtOAc:lla, jolloin saatiin 99 mg (saanto 40 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoniha-

pon dimetyyliesteriä.
F. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]propyyli]fosfoni-

happo
[[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoniha-

pon dimetyyliesteriä (99 mg, 0,2 mmol) ja 0,21 ml (1,6 mmol) trimetyylisilylibromidia, jotka olivat 2 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 16 tuntia, lisättiin 5 ml MeOH:a, sekoitettiin 0,75 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin EtOAc/MeCN/HOAc/vedestä, jolloin saatiin 60 mg (saanto 65 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoniha-

ppoa, sp. 203 - 205 °C.

Analyyssi yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{P}$:

Laskettu: C 56,84; H 5,64; N 6,03.

Todettu: C 56,80; H 5,68; N 5,96.

Esimerkki 65

4-(2-hydratsino-2-oksoetoksi)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

Seosta, jonka muodostivat 484 mg (1,3 mmol) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä (esimerkki 39) ja 2 ml hydratsiinia 10 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 16 tuntia, lisättiin 10 ml etanolia, kuumennettiin vielä 4 tuntia ja jäähdytettiin. Lisättiin etyyliasetaatia ja vettä ja liukenematon aine suodatettiin. Etyyliasetatiliuos erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös yhdistettiin edellä mainitun sakan kanssa, jolloin saatiin 435 mg

(saanto 91 %) 4-(2-hydratsino-2-oksoetoksi)-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 207 - 210 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{22}N_4O_3$:

Laskettu: C 65,56; H 6,05; N 15,29.

5 Todettu: C 65,57; H 6,14; N 15,40.

Esimerkki 66

4-(2-amino-2-oksoetoksi)-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

Seosta, jonka muodostivat 230 mg (0,63 mmol) 4-(2-hydratsino-2-oksoetoksi)-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia ja 300 mg Raney-Ni:ä 40 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 4 tuntia. Seos jäähdytettiin. EtOH kaadettiin pois katalyytistä ja katalyytti pestiin kaksi kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt liuottimet suodatettiin, väkevöitiin ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja kun eluoitiin 10-%:isella MeOH/EtOAc:lla, saatiin 25 mg (saanto 11 %) 4-(2-amino-2-oksoetoksi)-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia. Tämä aine sulii 190 - 207 °C:ssa.

20 Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{21}N_3O_3$:

Laskettu: C 68,36; H 6,02; N 11,96.

Todettu: C 68,08; H 6,55; N 13,28.

Esimerkki 67

25 [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimeetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dietyyliesterin valmistus

4-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (294 mg, 1 mmol) lisättiin 40 mg:aan (1 mmol:iin) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä (pesty aikaisemmin heksaanilla) 2 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 0,33 tuntia, lisättiin 1,1 g (4 mmol) jodimetyylifosfonihapon dietyyliesteriä, sekoitettiin 72 tuntia, lisättiin 1,1 g (4 mmol) jodimetyylifosfonihapon dietyyliesteriä ja sekoittamista jatkettiin 24 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla, etyyliasetaatti pestiin suola-

liuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden etyyliasetaatilla, sitten 10-%:isella MeOH/EtOAc :lla, jolloin saatiin 206 mg (saanto 46 %) [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dietyyliesteriä.

Esimerkki 68

[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylime-tyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon valmis-
tus

[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylime-tyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dietyyli-
esteriä (206 mg, 0,46 mmol) ja 0,49 ml (3,7 mmol) trime-tyylisilyylibromidia, jotka olivat 2 ml:ssa metyleeniklo-
ridia, sekoitettiin 16 tuntia, lisättiin 5 ml MeOH :a, se-koitettiin 1,0 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös
kiteytettiin EtOAc/MeCN/HOAc /vedestä, jolloin saatiin 52
mg (saanto 29 %) [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]metyyli]fosfonihap-
poa, sp. 195 - 198 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{P}$:

Laskettu: C 58,76; H 5,45; N 7,21.

Todettu: C 58,52; H 5,32; N 7,26.

Esimerkki 69

1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

A. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

741 mg (3 mmol) 5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä (esimerkki 35, osa C) saatettiin reagoimaan esimerkin 65 osassa A kuvattua menetelmää käyttäen 120 mg:n (3 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH /mineraaliöljyä ja sitten 0,38 ml:n (3 mmol:n) kanssa 3-klooribentsyylikloridia, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä (eluoiden 20-%:isella EtOAc/heksaanilla),

jolloin saatiin 790 mg (saanto 70 %) 1-[(3-kloorifenyyli)-metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahaponetyyliesteriä, sp. 113 - 115 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{22}ClNO_3$:

5 Laskettu: C 67,83; H 5,96; N 3,77.

Todettu: C 70,39; H 6,31; N 3,82.

B. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi

10 Seosta, jonka muodostivat 780 mg 82 mmol) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 2 ml hydratsiinia 10 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 16 tuntia, kaadettiin etyyliasetaattiin/veteen ja etyyliasetaatti erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$).

15 Väkevöimisen jälkeen jäännöstä sekoitettiin MeOH:n kanssa ja liukenematon aine suodatettiin, jolloin saatiin 698 mg (saanto 98 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, sp. 160 - 162 °C.

20 Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{20}ClN_3O_2$:

Laskettu: C 63,77; H 5,63; N 11,74.

Todettu: C 63,97; H 5,70; N 11,56.

C. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

25 Seosta, jonka muodostivat 675 mg (1,9 mmol) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia ja 500 mg Raney-Ni:ä 25 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 3,5 tuntia ja jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Etanoli dekantoitiin ja

30 Raney-Ni pestiin kaksi kertaa metyleenikloridilla. Yhdistetyt liuottimet suodatettiin, väkevöitiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä (eluoiden EtOAc:lla), jolloin saatiin 503 mg (saanto 77 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 171 - 173 °C.

35

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{19}ClN_2O_2$:

Laskettu: C 66,57; H 5,59; N 8,17.

Todettu: C 66,79; H 5,73; N 8,17.

Esimerkki 70

5 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

Liuosta, jonka muodostivat 483 mg (1,4 mmol) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia ja 5,6 ml 1 M BBr_3 /metyleenikloridia 2 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 5 tuntia, lisättiin 2 ml 1 M BBr_3 /metyleenikloridia ja sekoitettiin 16 tuntia. Seos kaadettiin veteen, uutettiin etyyliasetaatilla, etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin sili-
 10 kageelillä ja eluoitiin käyttäen gradienttia 50 % EtOAc/heksaani $\rightarrow$ EtOAc, jolloin saatiin 155 mg lähtöainetta, 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia ja 220 mg (saanto 48 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-5-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia,
 15 sp. 173 - 177 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{18}H_{17}ClN_2O_2$:

Laskettu: C 65,75; H 5,21; N 8,52.

Todettu: C 65,93; H 5,32; N 8,46.

Esimerkki 71

25 [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon etyyliesterin valmistus

1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-4-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia (206 mg, 0,63 ml) lisättiin 25
 30 mg:aan (0,63 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä (pesty aikaisemmin heksaanilla) 6 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 0,5 tuntia, lisättiin 0,06 ml (0,63 mmol) metyyli-2-bromiasetaattia ja sekoitettiin 2,5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla, etyyliasetaatti pestiin suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin
 35

alipaineessa. Jäännöstä sekoitettiin MeOH:n kanssa ja liukenematon aine suodatettiin, jolloin saatiin 184 mg (saanto 73 %) [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon etyyliesteriä, sp. 180 - 183 °C.

5

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{21}ClN_2O_4$:

Laskettu: C 62,92; H 5,28; N 6,99.

Todettu: C 63,06; H 5,29; N 6,93.

Esimerkki 72

10

[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]metyyli]etikkahapon natriumsuolan valmistus

Seosta, jonka muodostivat 155 mg (0,39 mmol) [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon etyyliesteriä ja 4 ml 1 N NaOH:a 10 ml:ssa etanolia, kuumennettiin 0,5 tuntia, annettiin jäähtyä ja sakka suodatettiin, jolloin saatiin 140 mg (saanto 88 %) [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon natriumsuolaa, sp. >250 °C.

15

20

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{18}ClN_2O_4Na$:

Laskettu: C 58,76; H 4,44; N 6,85.

Todettu: C 59,01; H 4,55; N 6,75.

Esimerkki 73

25

[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yyli]limetyyli)-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon natriumsuolan valmistus

A. 1-([1,1'-bifenyl]-2-yyli]limetyyli)-4-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

30

5-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä (1 g, 4 mmol) lisättiin 160 mg:aan (4 mmol:iin) NaH/mineraaliöljyä (pesty aikaisemmin heksaanilla), seosta sekoitettiin 1,0 tuntia ja lisättiin 0,13 ml (4 mmol) 2-(bromimetyyli)bifenyyliä. 3 tunnin kuluttua lisättiin vettä ja seosta uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliase-

35

5 taatti pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja vä-
kevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silika-
geelillä eluoiden 20-%:isella EtOAc/heksaanilla, jolloin
saatiin 1,18 g (saanto 71 %) 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylime-
tyyli)-4-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahapon etyyli-
esteriä öljynä.

**B. 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-4-metoksi-2-me-
tyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi**

10 Seosta, jonka muodostivat 1,18 g (2,9 mmol)
1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-4-metoksi-2-metyyli-1H-
indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 3 ml hydratsiinia
20 ml:ssa etanolia, kuumennettiin palautusjäähdyttään 15
tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisättiin vettä ja seosta
uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin
15 suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jään-
nös kromatografoitiin silikageelillä (eluoiden EtOAc:lla
ja sitten 10-%:isella MeOH/EtOAc:lla), jolloin saatiin
646 mg (saanto 56 %) 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-4-
metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, sp.
20 148 - 150 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$:

Laskettu: C 75,16; H 6,31; N 10,52.

Todettu: C 75,14; H 6,40; N 10,63.

25 **C. 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-4-metoksi-2-me-
tyyli-1H-indoli-3-asetamidi**

Seosta, jonka muodostivat 576 mg/ 1,44 mmol) tätä
ainetta ja 300 mg Raney-Ni:ä 20 ml:ssa etanolia, kuumen-
nettiin palautusjäähdyttään 3 tuntia. Jäähdyttämisen jäl-
keen liuotin dekantoiitiin ja Raney-Ni pestiin kaksi ker-
30 taa metyleenikloridilla. Yhdistetyt orgaaniset liuottimet
suodatettiin ja väkevöitiin alipaineessa ja jäännös liuo-
tettiin uudelleen EtOAc:iin ja pestiin vedellä. Kuivaami-
sen (MgSO_4) jälkeen etyyliasetaatti poistettiin alipai-
neessa ja jäännöksen muodosti 437 mg (saanto 71 %)

1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-4-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 173 - 175 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{24}N_2O_2$:

Laskettu: C 78,10; H 6,29; N 7,29.

5 Todettu: C 78,94; H 6,27; N 7,35.

D. 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-4-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidi

Liuosta, jonka muodostivat 430 mg (1,1 mmol) 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-4-metoksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia ja 4,4 ml 1 M BBr_3 /metyleenikloridia 10 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 5,5 tuntia. Seos väkevöitiin alipaineessa, jäännös liuotettiin etyyliase-
15 taattiin, pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivatettiin ($MgSO_4$). Kun oli väkevöity alipaineessa, jäännös kromato-
15 grafoitiin silikageelillä ja eluoitiin EtOAc:lla, jolloin saatiin 400 mg (saanto 98 %) 1-([1,1'-bifenyl]-2-yylime-
tyyli)-4-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia.

E. [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteri

1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-4-hydroksi-2-metyyli-1H-indoli-3-asetamidia (400 mg, 1,08 mmol) lisät-
tiin 43 mg:aan (1,08 mmol:iin) NaH/mineraaliöljyä 5 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 1 tunti, lisättiin 0,1 ml (1,08 mmol)
25 metyyli-2-bromiasetaattia ja sekoittamista jatkettiin 19 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliase-
taatilla, etyyliasetaatilla pestiin suolaliuoksella, kuivat-
tiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin si-
likageelillä eluoiden 50-%:isella EtOAc/heksaanilla, jol-
30 loin saatiin 319 mg (saanto 67 %) [[3-(2-amino-2-oksoetyy-
li)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-
4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä.

F. [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon natriumsuola

5 [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä (319 mg, 0,72 mmol) ja 5 ml 1 N NaOH:a, jotka olivat 15 ml:ssa MeOH:a, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 0,5 tuntia, lisättiin etyyliasetaattiin/veteen ja liukenematon aine suodatettiin, jolloin saatiin 244 mg
10 (saanto 75 %) [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-([1,1'-bifenyl]-2-yylimetyyli)-2-metyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon natriumsuolaa, sp. >250 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{26}H_{23}N_2O_4Na$:

Laskettu: C 69,35; H 5,15; N 6,22.
15 Todettu: C 69,10; H 5,36; N 5,94.

Esimerkki 74

[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylime-tyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon valmistus

20 A. N-tert-butoksikarbonyyli-3-metoksi-2-metyyliani-
liini

Liuosta, jonka muodostivat 44,4 g (344 mmol) 3-metoksi-2-metyylianiiliinia ja 75 g (344 mmol) di-tert-butyylidikarbonaattia 400 ml:ssa THF:a, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 4 tuntia. Kun oli väkevöity alipaineessa,
25 jäännös otettiin talteen etyyliasetaattiin, pestiin 1 N sitruunahapolla, vedellä ja kuivattiin ($MgSO_4$). Kun liuotin oli poistettu alipaineessa, jäännös kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 64,5 g (saanto 84 %) N-tert-butoksikarbonyyli-3-metoksi-2-metyylianiiliinia, sp. 56 - 57 °C.

30 Analyysi yhdisteelle $C_{13}H_{19}NO_3$:

Laskettu: C 65,80; H 8,07; N 5,90.
Todettu: C 63,32; H 7,83; N 5,56.

B. 2-etyyli-4-metoksi-1H-indoli

35 Liuos, jonka muodosti 140 ml (0,18 mol) 1,3 M sek-butyylilitiumia sykloheksaanissa, lisättiin hitaasti

N-tert-butoksikarbonyyli-3-metoksi-2-metyylianiiliiniin (21,3 g, 0,09 mol) 250 ml:ssa THF:a pitäen lämpötila alle -40 °C:ssa hiilihappojää-etanolihauteella. Haude poistettiin ja lämpötilan annettiin nousta 0 °C:seen ja sitten haude korvattiin uudella. Kun lämpötila oli laskenut -60 °C:seen, lisättiin tipoittein 18,5 g (0,18 mol) N-metoksi-N-metyylipropaaniamidia yhtä suuressa määrässä THF:a. Reaktioseosta sekoitettiin 5 minuuttia, jäähdytys-haude poistettiin ja sekoitettiin vielä 18 tuntia. Sen jälkeen se kaadettiin seokseen, jonka muodostivat 300 ml eetteriä ja 400 ml 0,5 N HCl:a. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivattiin MgSO_4 :lla ja väkevöitiin alipaineessa, jolloin saatiin raakatuotteena 25,5 g 1-[2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-6-metoksifenyyli]-2-butanonia. Tämä aine liuotettiin 250 ml:aan metyleenikloridia ja 50 ml:aan trifluorietikkahappoa ja sekoitettiin yhteensä 17 tuntia. Seos väkevöitiin alipaineessa ja jäljelle jääneeseen öljyyn lisättiin etyyliasettaattia ja vettä. Etyyliasettaatti erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin kolme kertaa silikalla eluoiden 20-prosenttisella EtOAc/heksaanilla, jolloin saatiin 13,9 g 2-etyyli-4-metoksi-1H-indolia.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$:

25 Laskettu: C 75,40; H 7,48; N 7,99.

Todettu: C 74,41; H 7,64; N 7,97.

C. 2-etyyli-4-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli

2-etyyli-4-metoksi-1H-indolia (4,2 g, 24 mmol) liuotettiin 30 ml:aan DMF:a ja lisättiin 960 mg (24 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä. 1,5 tunnin kuluttua lisättiin 2,9 ml (24 mmol) bentsyylibromidia. 4 tunnin kuluttua seos laimennettiin vedellä ja uutettiin kaksi kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetty etyyliasettaatti pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja eluointiin

20-%:isella EtOAc/heksaanilla, jolloin saatiin 3,1 g (saanto 49 %) 2-etyyli-4-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indolia.

5 D. 2-etyyli-4-metoksi- α -okso-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Oksalyylikloridia (0,87 ml, 10 mmol) lisättiin 2,6 g:aan (9,8 mmol) 2-etyyli-4-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indolia 25 ml:ssa metyleenikloridia, seosta sekoitettiin 3 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin uudelleen 25 ml:aan metyleenikloridia, siihen kuplitettiin vedetöntä ammoniakkaa 0,25 tuntia ja seos väkevöitiin. Jäännöstä sekoitettiin etyyliasetaatin/veden kanssa ja liukenematon aine suodatettiin. Suodoksesta saatu etyyli-asetaatte pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös pestiin eetterillä ja yhdistettiin edellä mainitun suodatetun aineen kanssa, jolloin saatiin 1,19 g (saanto 36 %) 2-etyyli-4-metoksi- α -okso-1-fenyyli-metyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 193 - 199 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$:

20 Laskettu: C 71,41; H 5,99; N 8,33.

Todettu: C 66,22; H 6,16; N 10,42.

E. 2-etyyli-4-metoksi- α -hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

25 Seosta, jonka muodostivat 1 g (3 mmol) 2-etyyli-4-metoksi- α -okso-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia ja 142 mg (3,75 mmol) natriumboorihydridiä ja 100 ml etanolia, sekoitettiin 20 tuntia ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännös otettiin talteen etyyliasetaattiin ja veteen, etyyliasetaatti erotettiin ja pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Liuos väkevöitiin alipaineessa ja jäännöstä sekoitettiin eetterin kanssa. Liukenematon aine suodatettiin, jolloin saatiin 893 mg (88 %) 2-etyyli-4-metoksi- α -hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 160 - 162 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{22}N_2O_3$:

Laskettu: C 70,99; H 6,55; N 8,28.

Todettu: C 70,76; H 6,55; N 8,11.

5 F. 2-etyyli-4-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Liuosta, jonka muodostivat 875 mg (2,6 mmol) 2-etyyli-4-metoksi- α -hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia ja 0,51 ml (3,23 mmol) trietyylisilaania 10 ml:ssa trifluorietikkahappoa, sekoitettiin 16 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös otettiin talteen etyyli-asetaattiin ja veteen, etyyliasetaatti erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin ($MgSO_4$). Jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja eluoiitiin ensin 50-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla ja sitten etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 521 mg (saanto 62 %) 2-etyyli-4-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 152 - 154 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{22}N_2O_2$:

Laskettu: C 74,51; H 6,88; N 8,69.

Todettu: C 74,24; H 6,90; N 8,72.

20 G. 2-etyyli-4-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

2-etyyli-4-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (483 mg, 1,5 mmol) ja 6 ml BBr_3 :a saatettiin reagoimaan, kuten esimerkin 56 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin silikageelillä kromatografoinnin (eluoiitiin etyyliasetaatilla) jälkeen 156 mg (saanto 34 %) 2-etyyli-4-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia.

Analyysi yhdisteelle $C_{19}H_{20}N_2O_2$:

Laskettu: C 74,00; H 6,54; N 9,08.

30 Todettu: C 69,23; H 6,09; N 8,24.

H. 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteri

2-etyyli-4-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (135 mg, 0,44 mmol) lisättiin 17,6 mg:aan (0,44 mmol:iin) NaH/mineraaliöljyä (pesty heksaaneilla) 5 ml:ssa

DMF:a, sekoitettiin 0,5 tuntia, lisättiin 0,04 ml (0,44 mmol) metyyli-2-bromiasetaattia ja sekoittamista jatkettiin 5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyyliasetaatilla. Jonkin verran aineesta oli liukenematonta ja suodatettiin. Etyyliasetaatte pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös yhdistettiin suodatetun aineen kanssa, jolloin saatiin 119 mg (saanto 71 %) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä.

10 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$:

Laskettu: C 69,46; H 6,36, N 7,36.

Todettu: C 69,65; H 6,41; N 7,35.

I. 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahappo

15 Seosta, jonka muodostivat 100 mg (0,26 mmol) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä ja 2 ml 1 N NaOH:a 6 ml:ssa MeOH:a, kuumennettiin kaikkien aineiden liuottamiseksi ja sitten sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 1 tunti. Lisättiin vettä ja etyyliasetaatte ja vesipitoisen kerros erotettiin, tehtiin happamaksi pH-arvoon 3 1 N HCl:lla ja lisättiin etyyliasetaatte. Liukenematon aine suodatettiin. Etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös 25 yhdistetty edellä mainitun suodatetun aineen kanssa, jolloin saatiin 90 mg (saanto 95 %) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahappoa, sp. 220 - 222 °C.

Analyysi: Laskettu yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$:

30 C 68,84; H 6,05; N 7,65.

Todettu: C 67,52; H 5,67; N 8,46.

Esimerkki 75

2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)-
metyyli]-2-etyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon val-
mistus

5 A. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-metok-
si-1H-indoli

2-etyyli-4-metoksi-1H-indolia (7,65 g, 44 mmol)
liuotettiin 50 ml:aan DMF:a ja lisättiin 1,76 g (44 mmol)
60-%:ista NaH/mineraaliöljyä. 0,75 tunnin kuluttua lisät-
10 tiin 5,6 ml (24 mmol) 3-klooribentsyylikloridia. 18 tun-
nin kuluttua seos laimennettiin vedellä ja uutettiin kak-
si kertaa etyyliasetaatilla. Yhdistetty etyyliasetaatti
pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin
alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja
15 eluoitiin 20-%:isella EtOAc/heksaanilla, jolloin saatiin
1,61 g (saanto 12 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyy-
li-4-metoksi-1H-indolia.

B. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-metok-
si- α -okso-1H-indoli-3-asetamidi

20 Oksalyylikloridia (0,5 ml, 5,3 mmol) saatettiin
reagoimaan 1,6 g:n (5,3 mmol:n) kanssa 1-[(3-kloorifenyy-
li)metyyli]-2-etyyli-4-metoksi-1H-indolin kanssa 20 ml:ssa
metyleenikloridia ja ammoniakkia, kuten esimerkin 75 osas-
sa C on kuvattu, ja käsiteltiin lisäksi kromatografoimalla
25 silikageelillä (eluoiden etyyliasetaatilla), jolloin saa-
tiin 1,47 g (saanto 75 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-
etyyli-4-metoksi- α -okso-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 124 -
129 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$:

30 Laskettu: C 64,78; H 5,16; N 7,55.

Todettu: C 64,72; H 5,16; N 7,66.

C. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-metok-
si- α -hydroksi-1H-indoli-3-asetamidi

750 mg (2 mmol) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-
35 etyyli-4-metoksi- α -okso-1H-indoli-3-asetamidia ja 95 mg

(2,5 mmol) natriumboorihydridiä, jotka olivat 50 ml:ssa etanolia, saatettiin reagoimaan esimerkin 75 osassa E kuvattua menetelmää käyttäen, jolloin saatiin metyleenikloridilla pesun jälkeen 290 mg (39 %) 1-[(3-kloorifenyyli)-metyyli]-2-etyyli-4-metoksi- α -hydroksi-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 134 - 136 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$:

Laskettu: C 64,43; H 5,68; N 7,51.

Todettu: C 65,61; H 5,81; N 11,24.

D. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-metoksi-1H-indoli-3-asetamidi

280 mg (0,75 mmol) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-metoksi- α -hydroksi-1H-indoli-3-asetamidia pelkistettiin esimerkin 75 osan F menetelmällä 0,12 ml:lla (0,75 mmol:lla) trietyylisilaania 2 ml:ssa trifluorietikkahappoa, jolloin saatiin kromatografoimalla silikageelillä (eluoiden etyyliasetaatilla) 125 mg (saanto 48 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-metoksi-1H-indoli-3-asetamidia.

E. 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-hydroksi-1H-indoli-3-asetamidi

1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-metoksi-1H-indoli-3-asetamidi (123 mg, 0,35 mmol) ja 1,4 ml BBr_3 :a saatettiin reagoimaan, kuten esimerkin 56 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin silikageelillä kromatografoinnin (eluoitien etyyliasetaatilla) jälkeen 156 mg (saanto 34 %) 1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-hydroksi-1H-indoli-3-asetamidia.

F. [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)-metyyli]-2-etyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteri

(1-[(3-kloorifenyyli)metyyli]-2-etyyli-4-hydroksi-1H-indoli-3-asetamidia (91 mg, 0,3 mmol) saatettiin reagoimaan 12 mg:n (0,3 mmol:n) kanssa NaH/mineraaliöljyä (pesty heksaaneilla) 10 ml:ssa DMF:a ja sitten 0,03 ml:n

(0,3 mmol:n) kanssa metyyli-2-bromiasetaattia, kuten esi-
merkin 75 osassa H on kuvattu, jolloin saatiin silikagee-
lillä kromatografoinnin (eluoitiin etyyliasetaatilla) jäl-
keen 80 mg (saanto 71 %) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-
5 etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon
metyyliesteriä.

**G. [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloorifenyyli)-
metyyli]-2-etyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahappo**

Seosta, jonka muodostivat 80 mg (0,19 mmol) [[3-(2-
10 amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-
4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä ja 1 ml 1 N NaOH:a
3 ml:ssa MeOH:a, sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1,5 tun-
tia. Lisättiin vettä ja etyyliasetaattia ja vesipitoinen
kerros erotettiin, tehtiin happamaksi pH-arvoon 3 1 N
15 HCl:lla. Liukenematon aine suodatettiin ja etyyliasetaat-
tiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja vä-
kevöitiin alipaineessa. Jäännöstä sekoitettiin etyyliase-
taatin kanssa ja suodatettiin ja tämä aine yhdistettiin
edellä mainitun suodatetun aineen kanssa, jolloin saatiin
20 61 mg (saanto 80 %) [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-[(3-kloo-
rifenyyli)metyyli]-2-etyyli-1H-indol-4-yyli]oksi]etikka-
happoa, sp. 216 . 217 °C.

Analyysi yhdisteelle C₂₁H₂₁ClN₂O₄:

Laskettu:	C	62,92;	H	5,28;	N	6,99.
25 Todettu:	C	63,09;	H	5,41;	N	6,99.

Esimerkki 76

**2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyylimetyyli)-
1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon valmistus**

A. 4-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli

30 4-metoksi-1H-indolia (1,5 g, 10 mmol) liuotettiin
20 ml:aan DMF:a ja lisättiin 400 mg (10 mmol) 60-%:ista
NaH/mineraaliöljyä. 1 tunnin kuluttua lisättiin 1,2 ml
(10 mmol) bentsyylibromidia. 3,5 tunnin kuluttua seos lai-
mennettiin vedellä ja uutettiin kaksi kertaa etyyliasetaa-
35 tilla. Yhdistetty etyyliasetaatti pestiin suolaliuoksella,

kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja eluotiin 20-%:isella EtOAc/heksaanilla, jolloin saatiin 1,77 g (saanto 75 %) 4-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indolia.

5 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$:

Laskettu: C 81,98; H 6,37; N 5,90.

Todettu: C 80,71; H 6,24; N 6,09.

B. 4-metoksi- α -okso-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

10 Oksalyylikloridia (0,63 ml, 7,2 mmol) lisättiin 1,7 g:aan (7,2 mmol:iin) 4-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indolia 20 ml:ssa metyleenikloridia, seosta sekoitettiin 1 tunti ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin uudelleen 25 ml:aan metyleenikloridia, siihen kuplitet-

15 tiin vedetöntä ammoniakkaia 0,25 tuntia ja seos väkevöitiin. Jäännöstä sekoitettiin etyyliasetaatin kanssa ja liukenematon aine suodatettiin, jolloin saatiin seos, jonka muodostivat 1,42 g 2-etyyli-4-metoksi- α -okso-1-fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia ja ammoniumkloridi.

20 C. 4-metoksi- α -hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Seosta, jonka muodostivat 1,4 g (4,5 mmol) 4-metoksi- α -okso-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia ja 213 mg (5,6 mmol) natriumboorihydridiä ja 50 ml etanolia,

25 sekoitettiin 20 tuntia, lisättiin 213 mg (5,6 mmol) natriumboorihydridiä ja sekoitettiin vielä 20 tuntia ja seos suodatettiin ja haihdutettiin alipaineessa. Jäännöstä sekoitettiin etyyliasetaatin ja veden kanssa ja liukenematon aine suodatettiin, jolloin saatiin 600 mg (43 %) 4-metoksi- α -hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia,

30 sp. 179 - 182 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$:

Laskettu: C 69,66; H 5,85; N 9,03.

Todettu: C 69,52; H 5,76; N 8,86.

D. 4-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Liuosta, jonka muodostivat 600 mg (1,9 mmol) 4-metoksi- α -hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia ja 0,32 ml (2 mmol) trietyylisilaania 5 ml:ssa trifluorietikkahappoa, sekoitettiin 16 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös otettiin talteen etyyliasetaattiin ja veteen, etyyliasetaatti erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (MgSO_4). Jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja eluoitiin ensin 50-%:isella etyyliasetaatti/heksaanilla ja sitten etyyliasetaatilla, jolloin saatiin MeOH:sta kiteyttämisen jälkeen 262 mg (saanto 47 %) 4-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 184 - 187 °C.

15 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$:

Laskettu: C 73,45; H 6,16; N 9,52.

Todettu: C 77,20; H 6,80; N 9,13.

E. 4-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

20 4-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (236 mg, 0,8 mmol) ja 3,2 ml BBr_3 :a saatettiin reagoimaan, kuten esimerkin 56 osassa C on kuvattu, jolloin saatiin silikageelillä kromatografoinnin (eluoitiin 50-%:isella etyyliasetaatilla/heksaanilla) jälkeen 78 mg (saanto 35 %) 4-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia.

F. 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä

30 2-etyyli-4-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli 3-asetamidia (135 mg, 0,44 mmol) lisättiin 17,6 mg:aan (0,44 mmol) NaH/mineraaliöljyä (pesty heksaaneilla) 5 ml:ssa DMF:a, sekoitettiin 1,5 tuntia, lisättiin 0,04 ml (0,44 mmol) metyyli-2-bromiasetaattia ja sekoittamista jatkettiin 35 3 tuntia. Seos laimennettiin vedellä, uutettiin etyy-

liasetaatilla. Etyyliasetaatte pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 2-%:isella MeOH/etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 34 mg (saanto 34 %) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä.

G. 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahappo

Seosta, jonka muodostivat 100 mg (0,26 mmol) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahapon metyyliesteriä ja 2 ml 1 N NaOH:a 6 ml:ssa MeOH:a, sekoitettiin huoneenlämpötilassa 2 tuntia. Lisättiin vettä ja etyyliasetaatte ja vesipitoinen kerros erotettiin, tehtiin happamaksi pH-arvoon 3 1 N HCl:lla ja lisättiin etyyliasetaatte. Etyyliasetaatte-liuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännöstä sekoitettiin metyleenikloridin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 17 mg (saanto 56 %) 2-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-4-yyli]oksi]etikkahappoa, sp. 207 - 208 °C.

Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$:

Laskettu: C 67,45; H 5,36; N 8,28.

Todettu: C 67,64; H 5,42; N 8,05.

Esimerkki 77

25 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

A. 1-[2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-5-metoksifenyyli]-2-butanoni

Liuosta, jonka muodosti 1,3 M sek-butyylilitium/sykloheksaani (100 ml, 0,13 mol), lisättiin hitaasti 15,17 g:aan (0,065 mol) N-tert-butoksikarbonyyli-4-metoksi-2-metyylianiiliinia 230 ml:ssa THF:a pitäen lämpötila alle -40 °C:ssa hiilihappojää-etanolihauteella. Haude poistettiin ja lämpötilan annettiin nousta -20 °C:seen ja sitten haude korvattiin uudella. Kun lämpötila oli laske-

nut -55 °C:seen, lisättiin tipoittain 8,4 g (0,065 mmol) N-metoksi-N-metyylisyklopropyylikarboksiamidia 20 ml:ssa THF:a. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunti, jäähdytyshaude poistettiin ja sekoitettiin vielä 2 tuntia. Sen jälkeen se
 5 kaadettiin 500 ml:aan vettä. Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 15,22 g (saanto 77 %) [2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-5-metoksifenyyli]syklopropyyliketonia, joka sulii 96 -
 10 97 °C:ssa.

Analyysit yhdisteelle C₁₇H₂₃NO₄:

Laskettu: C 66,86; H 7,59; N 4,59.

Todettu: C 66,67; H 7,39; N 4,45.

B. 2-syklopropyyli-5-metoksi-1H-indoli

15 [2-(tert-butoksikarbonyyliamino)-5-metoksifenyyli]-syklopropyyliketonia (13 g, 43 mmol), joka oli 250 ml:ssa CH₂Cl₂:a ja 25 ml:ssa trifluorietikkahappoa, sekoitettiin 4 tuntia, pestiin vedellä, NaHCO₃-liuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla (eluoiden gradientilla tolueeni → 20 %
 20 EtOAc/heksaani), jolloin saatiin 4,15 g (saanto 49 %) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1H-indolia öljynä.

Analyysi yhdisteelle C₁₂H₁₃NO:

Laskettu: C 76,98; H 6,99; N 7,48.

25 Todettu: C 74,46; H 6,73; N 7,55.

C. 2-syklopropyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

4,46 g (0,024 mol) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1H-indolia käsiteltiin, kuten esimerkin 1 osassa C, 15 ml:lla (0,024 mol) n-butyylilitiumin 1,6 M liuosta heksaanissa, 24 ml:lla (0,024 mol:lla) ZnCl₂:n 1 M liuosta eetterissä ja 12,27 ml:lla (0,024 mol:lla) metyyli-2-bromiasetaattia, jolloin saatiin silikageelillä kromatografoinnin (5 % EtOAc/tolueeni → 15 % EtOAc/tolueeni) jälkeen 3,81 g

(61 %) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä öljynä.

Analyysit yhdisteelle $C_{15}H_{17}NO_3$:

Laskettu: C 69,48; H 6,61; N 5,40.

5 Todettu: C 65,59; H 6,71; N 4,85.

D. 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

Liuosta, jonka muodosti 3,8 g (146 mmol) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä 10 50 ml:ssa DMF:a, käsiteltiin 0,59 g:lla (0,146 mol:lla) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä, sekoitettiin 0,5 tuntia ja lisättiin 1,69 ml (146 mmol) bentsyylikloridia. 20 tunnin kuluttua reaktioseos laimennettiin vedellä, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin neljä kertaa vedellä ja 15 kuivattiin Na_2SO_4 :lla). Kun oli väkevöity alipaineessa, tuote puhdistettiin kromatografoimalla silikalla eluoiden EtOAc:n gradientilla tolueenissa 5 %:sta 15 %:iin, jolloin saatiin 2,05 g (saanto 40 %) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä öljynä. 20

Analyysi yhdisteelle $C_{22}H_{23}NO_3$:

Laskettu: C 75,62; H 6,63; N 4,01.

Todettu: C 75,42; H 6,66; N 4,11.

E. 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidi 25

2,0 g (5,73 mmol) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä saatettiin reagoimaan esimerkin 3 osassa C kuvattua menetelmää käyttäen 3 ml:n kanssa hydratsiinia, jolloin saatiin 30 etanolista kiteyttämisen jälkeen 1,48 g (saanto 74 %) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, 173 - 174 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{23}N_3O_2$:

Laskettu: C 72,18; H 6,63; N 12,01.

35 Todettu: C 71,89; H 6,66; N 11,95.

F. 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

Etanoliliuos, jossa oli 1,0 g (2,86 mmol) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahappohydratsidia, saatettiin reagoimaan suunnilleen 3 g:n kanssa Raney-nikkeliä, kuten esimerkin 6 osassa C on kuvattu, ja raakatuote kiteytettiin etanolista/vedestä, jolloin saatiin 0,47 g (saanto 49 %) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 156 - 158 °C.

Analyysit: Laskettu yhdisteelle $C_{21}H_{22}N_2O_2$:

C 75,42; H 6,63; N 8,38.

Todettu: C 75,68; H 6,79; N 8,46.

Esimerkki 78

2-syklopropyyli-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

Liuosta, jonka muodostivat 400 mg (1,2 mmol) 2-syklopropyyli-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia ja 2 ml 1 M BBr_3 /metyleenikloridia 130 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 1 tunti jää-vesihauteella ja 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Seos kaadettiin veteen, lisättiin 200 ml etyyliasetaattia, orgaaninen kerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivatettiin (Na_2SO_4). Kun oli väkevöity alipaineessa, jäännös kiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 300 mg (saanto 79 %) 2-syklopropyyli-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia, sp. 174 - 175 °C.

Analyysit yhdisteelle $C_{20}H_{20}N_2O_2$:

Laskettu: C 74,58; H 4,29; N 8,74.

Todettu: C 75,16; H 4,45; N 8,72.

Esimerkki 79

[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-syklopropyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoniha-
pon valmistus

5 A. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-syklopropyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoniha-
pon dimetyyliesteri

2-syklopropyyli-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-
indoli-3-asetamidia (295 mg, 0,9 mmol) liuotettiin 10
10 ml:aan THF:a ja lisättiin 40 ml DMF:a ja 45 mg (1,1 mmol)
60-%:ista NaH/mineraaliöljyä. 0,17 tunnin kuluttua lisät-
tiin 250 mg (1,1 mmol) (3-bromipropyyli)fosfoniha-
pon dime-
tyyliesteriä ja sekoittamista jatkettiin 6,5 tuntia. Seos
laimennettiin vedellä ja etyyliasetaatilla, orgaaninen
15 kerros erotettiin, pestiin vedellä, suolaliuoksella ja
kuivattiin (Na₂SO₄). Liuos haihdutettiin alipaineessa ja
jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden MeOH:n
gradientilla metyleenikloridissa 1 %:sta 5 %:iin, jolloin
saatiin 280 mg (saanto 71 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyy-
20 li)-2-syklopropyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]ok-
si]propyyli]fosfoniha-
pon dimetyyliesteriä.

B. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-syklopropyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoni-
25 happo

Liuosta, jonka muodostivat 280 mg (0,6 mmol)
[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-syklopropyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoniha-
pon dime-
tyyliesteriä ja 1 ml (7,6 mmol) trimetyylisilylibromidia
20 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 19 tuntia ja
30 väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 10 ml:aan
MeOH:a, sekoitettiin 2 tuntia ja väkevöitiin. Tämä konsen-
traatti kiteytettiin asetonitriilistä/etyyliasetaatista/
eetteristä, jolloin saatiin 250 mg (saanto 94 %) [3-[[3-
35 (2-amino-2-oksoetyyli)-2-syklopropyyli-1-(fenyyylimetyyli)-
1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihap-
poa.

Analyysit yhdisteelle $C_{23}H_{27}N_2O_5P$:

Laskettu: C 62,44; H 6,15; N 6,33.

Todettu: C 51,19; H 5,37; N 5,09.

Esimerkki 80

5 [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon valmistus

A. 5-bentsyylioksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyli-
esteri

80 g (0,358 mol) 5-metoksi-1H-indolia käsiteltiin,
10 kuten esimerkin 1 osassa C, 222 ml:lla (0,36 mol:lla) n-butyyllilitiumin 1,6 M liuoksella heksaanissa, 360 ml:lla (0,36 mol:lla) $ZnCl_2$:n 1 M liuoksella eetterissä ja 39,92 ml:lla (0,36 mol:lla) etyyli-2-bromiasetaattia, jolloin saatiin silikageelillä kromatografoinnin (tolueeni → 5 %
15 EtOAc/tolueeni) jälkeen 30 g (27 %) 5-bentsyylioksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä, sp. 57 - 59 °C.

Analyysit yhdisteelle $C_{19}H_{19}NO_3$:

Laskettu: C 73,77; H 6,19; N 5,43.

Todettu: C 73,75; H 6,34; N 4,50.

20 B. 5-hydroksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri

5-bentsyylioksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä (8,1 g, 20,3 mmol) hydrattiin etanolissa käyttäen 3 g Raney-Ni:ä 150 ml:ssa etanolia suunnilleen 40 psi:n (2,76 x 10⁵ Pa:n) vetypaineessa. Katalyytti suodatettiin
25 ja suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden etyyliasetaatin gradientilla heksaanissa 30 %:sta 50 %:iin, jolloin saatiin 5,7 g (saanto 90 %) 5-hydroksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä.

30 C. [3-[[3-(2-etoksi-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyli-
esteri

5-hydroksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä (560 mg, 1,8 mmol) liuotettiin 25 ml:ssa THF:a ja lisättiin
35 75 ml DMF:a ja 80 mg (2,0 mmol) 60-%:ista NaH/mine-

raaliöljyä. 0,17 tunnin kuluttua lisättiin 465 mg (2,0 mmol) (3-bromipropyyli)fosfonihapon dimetyyliesteriä ja sekoittamista jatkettiin 3,0 tuntia. Seos laimennettiin vedellä ja etyyliasetaatilla, orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Liuos haihdutettiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin florisilillä eluoiden MeOH:n gradientilla metyleenikloridissa 1 %:sta 3 %:iin, jolloin saatiin 590 mg (saanto 71 %) [3-[[3-(2-etoksi-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä.

D. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteri

[3-[[3-(2-etoksi-2-oksoetyyli)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä (590 mg, 1,3 mmol) liuotettiin 40 ml:aan tolueenia ja lisättiin 10 ml 0,67 M $(\text{CH}_3)_2\text{AlNH}_2$:a bentseenissä/tolueenissa. Seosta kuumennettiin 50 °C:ssa 3,25 tuntia ja lisättiin vettä ja 1 N HCl:a. Seosta uutettiin suurella määrällä etyyliasetaattia ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden MeOH:n gradientilla metyleenikloridissa 1 %:sta 4 %:iin, jolloin saatiin 450 mg (saanto 80 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä.

E. [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappo

Liuosta, jonka muodostivat 450 mg (1,0 mmol) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä ja 1,5 ml (11 mmol) trimetyylisilylibromidia 25 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 16 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 10 ml:aan MeOH:a, sekoitettiin

2 tuntia ja väkevöitiin. Tämä konsentraatti kiteytettiin etyyliasetaatista/metanolista, jolloin saatiin 325 mg (saanto 81 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappoa.

5 Analyysit yhdisteelle $C_{20}H_{23}N_2O_5P$:

Laskettu: C 59,70; H 5,76; N 6,96.

Todettu: C 58,06; H 5,67; N 6,41.

Esimerkki 81

10 [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dinatriumsuolan valmistus

A. [[3-(2-etoksi-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dimetyyliesteri 5-hydroksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä
 15 (730 mg, 2,4 mmol) liuotettiin 20 ml:aan THF:a ja 75 ml:aan DMF:a ja lisättiin 115 mg (2,8 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä. 0,17 tunnin kuluttua lisättiin 1,1 g (4,0 mmol) (jodimetyyli)fosfonihapon dimetyyliesteriä ja sekoittamista jatkettiin 5,5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä ja etyyliasetaatilla, orgaaninen kerros erotettiin, pestiin vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Liuos haihdutettiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden eetterillä, jolloin saatiin
 20 150 mg (saanto 14 %) [[3-(2-etoksi-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dime-
 25 tyyliesteriä.

B. [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dimetyyliesteri
 [[3-(2-etoksi-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä
 30 (150 mg, 0,3 mmol) liuotettiin 25 ml:aan tolueenia ja lisättiin 10 ml 0,67 M $(CH_3)_2AlNH_2$:a bentseenissä/tolueenissa. Seosta kuumennettiin 50 °C:ssa 1,25 tuntia ja lisättiin vettä ja 1 N HCl:a. Seosta uutettiin suurella määrällä
 35 etyyliasetaattia ja orgaaninen kerros pestiin suolaliuok-

sella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden MeOH:n gradientilla metyleenikloridissa 1 %:sta 3 %:iin, jolloin saatiin 120 mg (saanto 93 %) [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä.

C. [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]fosfonihappo

Liuosta, jonka muodostivat 120 mg (0,28 mmol) [[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä ja 0,5 ml trimetyylisilylibromidia 20 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 17 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 10 ml:aan MeOH:a, sekoitettiin 2 tuntia ja väkevöitiin. Tämä konsentraatti kromatografoitiin C_{18} -käänteisfaasipylväällä eluoiden 80-%:isella MeOH:lla / (5-prosenttisella HOAc:lla) ja HP-20-pylväässä eluoiden 10-prosenttisella asetonitriilillä/vedellä ja sitten 50-prosenttisella asetonitriilillä/vedellä, jolloin saatiin 15 mg (saanto 14 %) [3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]fosfonihapon dinatriumsuolaa.

Esimerkki 82

5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

Liuosta, jonka muodostivat 375 mg (1,23 mmol) 5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia (esimerkki 3) ja 5 ml 1 M BBr_3 /metyleenikloridia 75 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 1,25 tuntia ja kaadettiin 1 N HCl:iin. Metyleenikloridikerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Liuotin poistettiin alipaineessa, jolloin saatiin 310 mg:n (saanto 90 %) 5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidijäännös, sp. 158 - 160 °C.

Analyysit yhdisteelle $C_{17}H_{16}N_2O_2$:

Laskettu: C 70,55; H 5,70; N 9,51.

Todettu: C 72,84; H 5,75; N 9,99.

Esimerkki 83

5 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

A. 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteri

10 Liuosta, jonka muodosti 280 mg (1,0 mmol) 5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia 30 ml:ssa DMSO:a ja 10 ml:ssa THF:a, käsiteltiin 45 mg:lla (1,1 mmol:lla) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sitten 0,16 ml:lla (1,1 mmol:lla) etyyli-4-bromibutyraattia. Seosta kuumennettiin öljyhauteessa 60 °C:ssa 2,25 tuntia. Se laimennettiin vedellä, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin vedellä, kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikalla ($CH_2Cl_2 \rightarrow 3\% \text{ MeOH}/CH_2Cl_2$), jolloin saatiin 260 mg (saanto 66 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteri.

B. 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo

25 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä (260 mg, 0,66 mmol) sekoitettiin 2 ml:n kanssa 2 N NaOH:a 25 ml:ssa EtOH:a ja 5 ml:ssa THF:a 18 tuntia. Seos tehtiin happamaksi 5 N HCl:lla, uutettiin EtOAc:lla, EtOAc-liuos pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Väkevöimisen jälkeen jäännös kiteytettiin metyleenikloridista/etanolista, jolloin saatiin 110 mg (saanto 46 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, sp. 160 - 163 °C.

Analyysit yhdisteelle $C_{21}H_{22}N_2O_4$:

35 Laskettu: C 68,84; H 6,05; N 7,65.

Todettu: C 68,98; H 5,89; N 7,82.

Esimerkki 84

3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
limetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaani]sulfonihapon val-
mistus

- 5 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-
3-asetamidia (esimerkki 2, 300 mg, 1,0 mmol) liuotettiin
50 ml:aan THF:a, lisättiin 40 mg (1,0 mmol) 60-%:ista NaH/
mineraaliöljyä, sekoitettiin 0,25 tuntia, lisättiin 125 mg
(1,0 mmol) sultonia ja seosta sekoitettiin 24 tuntia. Seos
10 tehtiin happamaksi 5 N HCl:lla ja väkevöitiin alipainees-
sa. Jäännös kiteytettiin etanolista/vedestä, jolloin saa-
tiin 145 mg (saanto 35 %) 3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-
2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaa-
ni]sulfonihappoa, sp. 218 - 222 °C.

- 15 Analyysi yhdisteelle $C_{21}H_{24}N_2O_4S$:

Laskettu: C 60,56; H 5,81; N 6,73; S 7,70.

Todettu: C 53,36; H 5,66; N 5,44; S 3,30;
jäännös 15,32.

Esimerkki 85

- 20 3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyy-
limetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaani]sulfonihapon val-
mistus

- 25 5-hydroksi-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-
asetamidia (310 mg, 1,0 mmol) liuotettiin 50 ml:aan THF:a,
lisättiin 50 mg (1,2 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä,
sekoitettiin 0,25 tuntia, lisättiin 150 mg (1,2 mmol) sul-
tonia ja seosta sekoitettiin 24 tuntia. Seos tehtiin hap-
pamaksi 1,5 ml:lla 1 N HCl:a ja väkevöitiin alipaineessa.
Jäännös kromatografoitiin C-18-käänteisfaasipylväällä
30 (eluoiden 10-%:isella (5-%:isella HOAc) / MeOH:lla), jol-
loin saatiin 260 mg (saanto 60 %) 3-[4-[[3-(2-amino-2-ok-
soetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]ok-
si]propaani]sulfonihappoa.

Analyysi yhdisteelle $C_{22}H_{26}N_2O_5S$:

Laskettu: C 61,38; H 6,09; N 6,51; S 7,45.

Todettu: C 56,00; H 5,79; N 5,52; S 3,85;
jäännös, 11,60.

5 Esimerkki 86

[3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylime-
tyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propaani]fosfonihapon dimetyy-
liesterin valmistus

10 A. 5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikka-
hapon etyyliesteri

5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä
(10,1 g, 41 mmol) liuotettiin 50 ml:aan THF:a ja lisättiin
200 ml DMF:a ja 1,8 g (45 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöl-
jyä annoksittain ja jäähdyttäen. 0,17 tunnin kuluttua li-
sättiin 5 ml (42 mmol) bentsyylibromidia ja sekoittamista
jatkettiin 1,5 tuntia. Seos laimennettiin vedellä ja etyy-
liasetaatilla, orgaaninen kerros erotettiin, pestiin ve-
dellä, suolaliuoksella ja kuivattiin (Na_2SO_4). Liuos haih-
dutettiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin sili-
kageelillä eluoiden etyyliasetaatin gradientilla heksaa-
nissa 25 %:sta 40 %:iin, jolloin saatiin 10,8 g (saanto
82 %) 5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon
etyyliesteriä.

25 B. 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-
3-etikkahapon etyyliesteri

Seosta, jonka muodostivat 5-metoksi-1-(fenyylime-
tyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteri (10,8 g, 32
mmol) ja 6,3 g (35 mmol) N-bromisukkinimidiä 250 ml:ssa
hiilitetrakloridia, sekoitettiin 1,5 tuntia, pestiin
30 $Na_2S_2O_3$ -liuoksella, vedellä, suolaliuoksella ja kuivattiin
(Na_2SO_4). Kun oli väkevöity alipaineessa, jäännös kromato-
grafoitiin silikageelillä ja eluoitiin eetterin gradien-
tilla heksaanissa 25 %:sta 40 %:iin, jolloin saatiin 5,5 g
(saanto 43 %) 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-in-
doli-3-etikkahapon etyyliesteriä.

Kromatografiasta saatiin toinen fraktio, 6,4 g. Tämä aine saatettiin reagoimaan 6,3 g:n kanssa NBS:ä, kuten edellä, ja kromatografoitiin uudelleen silikageelillä eluoiden 30-%:isella eetteri/heksaanilla → 50-%:isella eetteri/heksaanilla, jolloin saatiin 5,4 g 2,4-dibromi-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä. Metyleenikloridista kiteyttämisen jälkeen tämä aine sulii 138 - 140 °C:ssa.

Analyysit yhdisteelle $C_{20}H_{19}Br_2NO_3$:

10 Laskettu: C 49,92; H 3,98; N 2,91; Br 33,21.

Todettu: C 49,95; H 4,15; N 2,89; Br 33,52.

C. 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

15 Seosta, jonka muodostivat 4 g (10 mmol) 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indoli-3-etikkahapon etyyliesteriä ja 50 ml 0,67 M $(CH_3)_2AlNH_2$ /bentseeni/tolueenia 100 ml:ssa tolueenia, kuumennettiin 50 °C:ssa 7,5 tuntia, jäähdytettiin, hajotettiin jäällä ja lisättiin laimeaa HCl:a. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla ja etyyliasettaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidijäännös painoi 4,0 g.

D. 2-bromi-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidi

25 Liuosta, jonka muodostivat 4 g (11 mmol) 2-bromi-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia ja 35 ml BBr_3 /metyleenikloridia 200 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 1 tunti, se kaadettiin jääveteen, tehtiin emäkseksi natriumbikarbonaatilla ja uutettiin metyleenikloridilla. Tämä liuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja eluointi etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 1,35 g (saanto 33 %) 2-bromi-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia.

E. 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteri

1,35 g (3,8 mmol) 2-bromi-5-hydroksi-1-(fenyylime-
 5 tyyli)-1H-indoli-3-asetamidia saatettiin reagoimaan esi-
 merkin 81 osassa A kuvattua menetelmää käyttäen 170 mg:n
 (4,2 mmol:n) kanssa NaH/mineraaliöljyä ja sitten 970 mg:n
 (4,2 mmol:n) kanssa (3-bromipropyyli)fosfonihapon dimetyy-
 liesteriä, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin
 10 silikageelillä (eluoiden MeOH:n gradientilla metyleeniklo-
 ridissa 1 %:sta 3 %:iin). Saatiin 520 g (saanto 27 %) 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylimetyyli)-
 1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyylieste-
 riä, joka sulii suunnilleen 100 °C:ssa metyleenikloridista/
 15 eetteristä kiteyttämisen jälkeen.

Analyysit yhdisteelle $C_{22}H_{26}BrN_2O_5P$:

Laskettu: C 51,88; H 5,15; N 5,50; Br 15,69.

Todettu: C 47,83; H 4,83; N 4,85; Br 20,07.

Esimerkki 87

20 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylime-
 tyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon monome-
 tyyliesterin valmistus

Seosta, jonka muodostivat 255 mg (0,5 mmol) 3-[[3-
 (2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylimetyyli)-1H-in-
 25 dol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä ja
 2 ml 2 N NaOH:a 20 ml:ssa MeOH:a, kuumennettiin palautus-
 jäädyttään 23 tuntia, laimennettiin vedellä ja uutettiin
 etyyliasetaatilla. Vesipitoinen kerros tehtiin happamaksi
 5 N HCl:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaat-
 30 ti pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdu-
 tettiin alipaineessa, jolloin saatiin 210 mg (saanto 84 %) 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylimetyyli)-
 1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon monometyylieste-
 riä.

Analyysit yhdisteelle $C_{21}H_{24}BrN_2O_5P$:

Laskettu: C 50,92; H 4,58; N 5,66; Br 16,09.

Todettu: C 50,08; H 4,68; N 4,18; Br 17,33.

Esimerkki 88

- 5 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylime-
tyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon valmis-
tus

- 10 Liuosta, jonka muodostivat 750 mg (1,5 mmol) 3-[[3-
(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylimetyyli)-1H-in-
dol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä ja
2 ml (15 mmol) trimetyylisilyylibromidia 75 ml:ssa mety-
leenikloridia, sekoitettiin 18,5 tuntia ja väkevöitiin
alipaineessa. Jäännös liuotettiin 75 ml:aan metanolia,
sekoitettiin 1,5 tuntia ja väkevöitiin. Jäännös kiteytet-
15 tiin etyyliasetaatista/etanolista/metyleenikloridista,
jolloin saatiin 285 mg (saanto 39 %) 3-[[3-(2-amino-2-ok-
soetyyli)-2-bromi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]ok-
si]propyyli]fosfonihappoa, sp. 188 - 190 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{20}H_{22}BrN_2O_5P$:

- 20 Laskettu: C 49,91; H 4,61; N 5,82; Br 15,53.

Todettu: C 47,99; H 4,73; N 5,37; Br 17,80.

- 25 Edellä esitetystä kiteytyksestä saatu suodos väke-
vöitiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitin C-18-
käänteisfaasipylväällä eluoiden 5-%:isella (5-%:isella
HOAC:lla)/MeOH:lla. Tämä fraktio liuotettiin 0,05 N
NaOH:iin ja laitettiin keskipaineen HP-20-pylvääseen ja
eluoitin 10-%:isella asetonitriilillä/vedellä → 50-pro-
senttisella asetonitriilillä/vedellä, jolloin saatiin 195
30 mg 3-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-1-(fenyylimetyy-
li)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dinatrium-
suolaa.

Analyysit yhdisteelle $C_{20}H_{20}BrN_2O_5PNa_2$:

Laskettu: C 46,51; H 3,90; N 4,83; Br 14,00.

Todettu: C 45,73; H 3,84; N 5,33; Br 15,16.

Esimerkki 89

2-bromi-6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidin valmistus

5 A. 6-kloori-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

5,2 g (28,6 mmol) 6-kloori-5-metoksi-1H-indolia saatettiin reagoimaan esimerkin 1 osan C menetelmää käyttäen 18,13 ml:n (29 mmol:n) kanssa n-butyylilitiumia ja 29 ml:n kanssa 1 N ZnCl₂/eetteriä ja sitten 2,75 ml:n kanssa metyyli-2-bromiasetaattia, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä (eluoiden 5-%:isella EtOAc/tolueenilla → 10-%:isella EtOAc/tolueenilla). Saatiin 4,66 g (saanto 64 %) 6-kloori-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä öljynä.

15 Analyysit yhdisteelle C₁₂H₁₂ClNO₃:

Laskettu: C 56,82; H 4,77; N 5,52.

Todettu: C 56,61; H 4,81; N 5,52.

B. 6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

20 6-kloori-5-metoksi-1H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä (2,0 g, 8 mmol) liuotettiin 75 ml:aan DMF:a ja 20 ml:aan THF:a, lisättiin 340 mg (8,5 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä, sekoitettiin 0,17 tuntia ja lisättiin 1,1 ml (9,2 mmol) bentsyylibromidia. 0,75 tunnin kuluttua seos lisättiin veteen, uutettiin etyyliasetaatilla, etyyliasetaattiliuos pestiin vedellä, suolaliuoksella, kuivatettiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 20-%:isella eetterillä/heksaanilla → 50-%:isella eetterillä/heksaanilla, jolloin saatiin 1,8 g (saanto 67 %) 6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyli-

25 metyyli)-H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä eetteristä/heksaanista kiteyttämisen jälkeen, sp. 64 - 66 °C.

30 Analyysit yhdisteelle C₁₉H₁₈ClNO₃:

Laskettu: C 66,38; H 5,08; N 4,07; Cl 10,31.

35 Todettu: C 66,37; H 5,25; N 4,13; Cl 10,07.

C. 2-bromi-6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteri

Seosta, jonka muodostivat 1,0 g (3,0 mmol) 6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä ja 600 mg (3,3 mmol) NBS:ä 100 ml:ssa hiilitetrakloridia, sekoitettiin 30 tuntia. Seos pestiin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -liuoksella, suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin sili-
 5 kageelillä ja eluoitiin gradientilla 20 % eetteri/heksaani → 100 % eetteri, jolloin saatiin 1,0 g (saanto 79 %) 2-bromi-6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä, joka sulii 133 - 134 °C:ssa metyleenikloridista/eetteristä kiteyttämisen jälkeen.

Analyysit yhdisteelle $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrClNO}_3$:

15 Laskettu: C 53,99; H 4,05; N 3,31; Br 18,90; Cl 8,40.

Todettu: C 54,70; H 4,11; N 3,38; Br 16,04; Cl 9,97.

D. 2-bromi-6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidi

Seosta, jonka muodostivat 950 mg (2,18 mmol) 2-bromi-6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä ja 20 ml 0,67 M $(\text{CH}_3)_2\text{AlNH}_2$ /bentseeni/tolueenia 75 ml:ssa bentseeniä, kuumennettiin 50 °C:ssa 1,5 tuntia, jäädytettiin, hajotettiin jäällä ja lisät-
 20 tiin laimeaa HCl:a. Seosta uutettiin etyyliasetaatilla ja etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin etanolista/metyleenikloridista, jolloin saatiin 580 mg (saanto 65 %) 2-bromi-6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidia, sp. 205 °C (hajoaminen).

30 Analyysit yhdisteelle $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}_2$:

Laskettu: C 53,03; H 3,96; N 6,87; Br 19,60; Cl 8,70.

Todettu: C 53,72; H 4,42; N 6,97; Br 19,26; Cl 9,36.

Esimerkki 90

2-bromi-6-kloori-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidin valmistus

- 5 Liuosta, jonka muodostivat 730 mg (1,8 mmol) 2-bromi-6-kloori-5-metoksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidia ja 10 ml 1 N BBr_3 /metyleenikloridia 75 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 2,5 tuntia, lisättiin 1 N HCl:a ja sekoitettiin. Orgaaninen liuos erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin
- 10 alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 2-%:isella MeOH/metyleenikloridilla → 4-%:isella MeOH/metyleenikloridilla, jolloin saatiin 280 mg (saanto 45%) 2-bromi-6-kloori-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidia, sp. 195 °C (hajoaminen).
- 15 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_2$:
 Laskettu: C 51,87; H 3,59; N 7,17; Br 20,30; Cl 9,01.
 Todettu: C 50,96; H 3,66; N 6,69; Br 19,48; Cl 9,49.

Esimerkki 91

- 20 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-6-kloori-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon valmistus

A. 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-6-kloori-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyli-
 ester

- 25 235 mg (0,6 mmol) 2-bromi-6-kloori-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidia käsiteltiin esimerkkin 83 osan A menetelmää käyttäen 25 mg:lla (0,6 mmol:lla) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sitten 0,1 ml:lla (0,7 mmol:lla) etyyli-4-bromibutyraattia, jolloin saatiin tuote,
- 30 te, joka kromatografoitiin silikageelillä. Käytettiin gradienttia metyleenikloridi → 2 % MeOH/metyleeni, jolloin eluoitui 210 mg (saanto 69 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-6-kloori-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä.

B. 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-6-kloori-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappo

Seosta, jonka muodostivat 210 mg (0,41 mmol) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-6-kloori-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihapon etyyliesteriä ja 2 ml 2 N NaOH:a 5 ml:ssa THF:a ja 25 ml:ssa etanolia, sekoitettiin 10,5 tuntia, seos tehtiin happamaksi 5 N HCl:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin metyleenikloridista/etanolista, jolloin saatiin 60 mg (saanto 31 %) 4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-bromi-6-kloori-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]butaanihappoa, 220 °C (hajoaminen).

15 Analyysi yhdisteelle $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrClN}_2\text{O}_4$:

Laskettu: C 52,57; H 4,20; N 5,84; Br 16,65; Cl 7,39.

Todettu: C 54,03; H 4,45; N 5,80; Br 11,57; Cl 8,96;
jäännös, 1,35.

Esimerkki 92

20 **3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-6-kloori-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon valmistus**

A. 6-kloori-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidi

25 1,1 g (3,2 mmol) 6-kloori-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-H-indoli-3-etikkahapon metyyliesteriä (esimerkki 89, osa B) ja 20 ml $(\text{CH}_3)_2\text{AlNH}_2$ /bentseeni/tolueenia, jotka olivat 40 ml:ssa bentseeniä, saatettiin reagoimaan esimerkin 89 osan D menetelmällä, jolloin saatiin 970 mg (saanto 88 %) 6-kloori-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidia.

B. 6-kloori-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidi

35 Liuosta, jonka muodostivat 970 mg (2,8 mmol) 6-kloori-5-metoksi-1-(fenyylimetyyli)-H-indoli-3-asetami-

dia ja 10 ml 1 N BBr₃/metyleenikloridia 100 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 5 tuntia, lisättiin 1 N HCl:a ja sekoitettiin. Orgaaninen liuos erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na₂SO₄) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä eluoiden 1-%:isella MeOH/metyleenikloridilla → 3-%:isella MeOH/metyleenikloridilla, jolloin saatiin 470 mg (saanto 53 %) 6-kloori-5-hydroksi-1-(fenyyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidia.

10 C. 3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-6-kloori-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteri

470 mg (1,5 mmol) 6-kloori-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-H-indoli-3-asetamidia saatettiin reagoimaan esimerkiksi 80 osan C menetelmää käyttäen 75 mg:n (1,8 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 415 mg:n (1,8 mmol:n) kanssa (3-bromipropyyli)fosfonihapon dimetyyliesteriä, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä. Kun eluointiin 1-%:isella MeOH/metyleenikloridilla → 4-%:isella MeOH/metyleenikloridilla, saatiin 400 mg (saanto 57 %) 3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-6-kloori-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä.

25 D. 3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-6-kloori-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappo

3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-6-kloori-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dimetyyliesteriä, 400 mg (0,86 mmol), käsiteltiin 1 ml:lla trimetyylisilylibromidia 30 ml:ssa metyleenikloridia kuten esimerkin 80 osassa E, jolloin saatiin asetonitriili/etyyliasetatti/eetteristä kiteyttämisen jälkeen 235 mg (saanto 63 %) 3-[4-[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-6-kloori-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihappoa.

Analyysit yhdisteelle $C_{20}H_{22}ClN_2O_5P$:

Laskettu: C 54,99; H 5,08; N 6,41; Cl 8,12.

Todettu: C 49,82; H 5,03; N 7,71; Cl 9,86.

Esimerkki 93

5 4-allyyli-2-etyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoliasetamidin valmistus

A. 5-allyylioksi-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoliasetamidi

2-etyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoliasetamidi (620 mg, 2,0 mmol, esimerkki 9) liuotettiin 10 ml:aan THF:a ja 40 ml:aan DMF:a, lisättiin 90 mg (2,2 mmol) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja kun oli sekoitettu 0,17 tuntia, lisättiin 0,2 ml (2,3 mmol) allyylibromidia. 2 tunnin kuluttua seos laimennettiin vedellä ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä (eluoiden 1-%:isella MeOH/metyleenikloridilla → 3-%:isella MeOH/metyleenikloridilla), jolloin saatiin 770 mg 5-allyylioksi-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoliasetamidia.

B. 4-allyyli-2-etyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoliasetamidi

5-allyylioksi-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoliasetamidia (770 mg, 2,21 mmol), joka oli 20 ml:ssa N,N-dimetyyllianiliinia, kuumennettiin öljyhauteessa 190 °C:ssa 20 tuntia. Seos jäähdytettiin, laimennettiin etyyliasetaatilla, pestiin 1 N HCl:lla, suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kromatografoitiin silikageelillä ja eluointiin 1-%:isella MeOH/metyleenikloridilla → 3-%:isella MeOH/metyleenikloridilla, jolloin saatiin 295 mg (saanto 38 %) 4-allyyli-2-etyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoliasetamidia.

Analyysi yhdisteelle $C_{22}H_{24}N_2O_2$:

Laskettu: C 75,83; H 6,74; N 8,04.

35 Todettu: C 75,70; H 7,05; N 8,06.

Esimerkki 94

[3-[[4-allyyli-3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoni-
 hapon dinatriumsuola

5 A. [3-[[4-allyyli-3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoni-
 hapon dimetyyliesteri

265 mg (0,8 mmol) 4-allyyli-2-etyyli-5-hydroksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoliasetamidia saatettiin reagoi-
 10 maan esimerkin 80 osan C menetelmää käyttäen 40 mg:n (1,0 mmol:n) kanssa 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja 230 mg:n (1,0 mmol:n) kanssa (3-bromipropyyli)fosfoni-
 hapon dimetyyliesteriä, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä. Kun eluoitiin 1-%:isella MeOH/metyleeni-
 15 kloridilla → 4-%:isella MeOH/metyleenikloridilla, saatiin 310 mg (saanto 78 %) [3-[[4-allyyli-3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]pro-
 pyyli]fosfoni-
 hapon dimetyyliesteriä.

20 B. [3-[[4-allyyli-3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfo-
 ni-
 hapon dinatriumsuola

Liuosta, jonka muodostivat 310 mg (0,62 mmol) [[3-allyyli-3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfoni-
 25 hapon dimetyyliesteriä ja 1,0 ml (7,6 mmol) trimetyylisilylibromidia 20 ml:ssa metyleenikloridia, sekoitettiin 18,5 tuntia ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös liuotettiin 20 ml:aan MeOH:a, sekoitettiin 2,5 tuntia ja väkevöitiin. Tämä jään-
 nös kromatografoitiin käyttäen C₁₈-käänteisfaasipylvästä ja
 30 eluoitiin 10-%:isella (5-%:isella HOAc:lla) MeOH:ssa. Täs-
 tä pylvästä saatu aine liuotettiin 1 N NaOH:iin ja kroma-
 tograffoitiin HP20-pylväällä. Tuote eluoitiin 10-%:isella
 asetonitriili/vedellä, sitten 25-%:isella asetonitriili/
 35 vedellä, jolloin saatiin 165 mg (saanto 52 %) [3-[[4-allyyli-3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-

li)-1H-indol-5-yyli]oksi]propyyli]fosfonihapon dinatrium-suolaa.

Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{29}N_2O_5PNa_2 \cdot 3H_2O$:

Laskettu: C 52,82; H 6,21; N 4,93.

5 Todettu: C 52,15; H 5,50; N 4,65.

Esimerkki 95

2-metyyli-5-fenoksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidin valmistus

5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-
10 3-asetamidia (1,2 g, 4,1 mmol) liuotettiin 40 ml:aan pyri-
diiniä, lisättiin 90 mg (2,2 mmol) 60-%:ista NaH/mineraa-
liöljyä, sekoitettiin 0,17 tuntia, lisättiin 315 mg CuO:a,
sekoitettiin 0,17 tuntia ja lisättiin 0,5 (4,1 mmol) jodi-
bentseeniä. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 24
15 tuntia, jäähdytettiin ja laimennettiin etyyliasetaatilla
ja 1 N HCl:lla. Seos suodatettiin celite-kerroksen läpi ja
orgaaninen aine erotettiin, pestiin suolaliuoksella, kui-
vattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kro-
matografoitiin silikageelillä ja eluoitiin 1-%:isella
20 MeOH/metyleenikloridilla → 3-%:isella MeOH/metyleeniklori-
dilla, jolloin saatiin 40 mg (saanto 3 %) 2-metyyli-5-fe-
noksi-1-(fenyylimetyyli)-1H-indoli-3-asetamidia.

Esimerkki 96

25 2-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon metyy-
liesterin valmistus

300 mg (1,0 mmol) 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-H-indoli-3-asetamidia käsiteltiin esimerkin 83
osan A menetelmää käyttäen 45 mg:lla (1,1 mmol:lla)
30 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sitten 250 m:lla (1,1
mmol:lla) metyyli-2-(bromimetyyli)bentsoaattia, jolloin
saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä. Käy-
tettiin gradienttia metyleenikloridi → 2 % MeOH/metylee-
ni, jolloin eluoitui 270 mg (saanto 69 %) 2-[[[3-(2-ami-
35 no-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-

yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesteriä, sp. 178 - 180 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{26}N_2O_4$:

Laskettu: C 73,28; H 5,92; N 6,33.

5 Todettu: C 72,29; H 5,93; N 6,03.

Esimerkki 97

2-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon valmistus

10 Seosta, jonka muodostivat 195 mg (0,44 mmol) 2-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesteriä ja 2 ml 2 N NaOH:a 10 ml:ssa THF:a ja 35 ml:ssa etanolia, sekoitettiin 17,5 tuntia, seos tehtiin happamaksi 5 N HCl:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin metyleenikloridista, jolloin saatiin 110 mg (saanto 59 %) 2-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehappoa, sp. 173 - 176 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{26}H_{24}N_2O_4$:

Laskettu: C 72,88; H 5,65; N 6,54.

Todettu: C 71,90; H 5,63; N 6,13.

Esimerkki 98

25 2-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesterin valmistus

620 mg (2,0 mmol) 5-hydroksi-2-etyyli-1-(fenyyli-metyyli)-H-indoli-3-asetamidia käsiteltiin esimerkin 83 osan A menetelmää käyttäen 90 mg:lla (2,2 mmol:lla) 60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sitten 505 mg:lla (2,2 mmol) metyyli-2-(bromimetyyli)bentsoaattia, jolloin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä. Käytettiin MeOH:n gradienttia metyleenikloridissa 1 %:sta 35 2 %:iin, jolloin eluoitui 160 mg (saanto 18 %) 2-[[[3-(2-

amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesteriä, sp. 132 - 134 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{26}H_{28}N_2O_4$:

5 Laskettu: C 73,66; H 6,18; N 6,14.

Todettu: C 74,36; H 6,20; N 5,82.

Esimerkki 99

2-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon valmis-
10 tus

Seosta, jonka muodostivat 495 mg (1,08 mmol) 2-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-etyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesteriä
ja 2 ml 5 N NaOH:a 25 ml:ssa etanolia, sekoitettiin 17
15 tuntia, seos tehtiin happamaksi 5 N HCl:lla ja uutettiin
etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suola-
liuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipainees-
sa. Jäännös kiteytettiin metyleenikloridista/eetteristä,
jolloin saatiin 440 mg (saanto 92 %) 2-[[[3-(2-amino-2-ok-
soetyyli)-2-etyyli-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]ok-
20 si]metyyli]bentsoehappoa, sp. suunnilleen 100 °C.

Esimerkki 100

3-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon metyy-
25 liesterin valmistus

910 mg (3,0 mmol) 5-hydroksi-2-metyyli-1-(fenyyli-
metyyli)-H-indoli-3-asetamidia käsiteltiin esimerkin 83
osan A menetelmää käyttäen 135 mg:lla (3,3 mmol:lla)
60-%:ista NaH/mineraaliöljyä ja sen jälkeen 760 m:lla
30 (3,3 mmol:lla) metyyli-3-(bromimetyyli)bentsoaattia, jol-
loin saatiin tuote, joka kromatografoitiin silikageelil-
lä. Käytettiin MeOH:n gradienttia metyleenikloridissa
1 %:sta 3 %:iin, jolloin eluoitui tuote, joka uudelleen-
kiteytettiin metyleenikloridista/etanolistä. Saatiin
35 885 mg:n (69 %:n) 3-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyy-

li-1-(fenyylimetyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon metyyliesterisaanto, sp. 147 - 149 °C.

Analyysi yhdisteelle $C_{27}H_{26}N_2O_4$:

Laskettu: C 73,28; H 5,92; N 6,33.

5 Todettu: C 73,03; H 5,86; N 6,22.

Esimerkki 101

3-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehapon valmistus

10 Seosta, jonka muodostivat 470 mg (1,06 mmol) 3-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehaponmetyyliesteriä ja 2 ml 2 N NaOH:a 10 ml:ssa THF:a ja 40 ml:ssa etanolia, sekoitettiin 7,5 tuntia, seos tehtiin happamaksi 5 N HCl:lla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattiliuos pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (Na_2SO_4) ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännös kiteytettiin metyleenikloridista/etanolista, jolloin saatiin 330 mg (saanto 72 %) 3-[[[3-(2-amino-2-oksoetyyli)-2-metyyli-1-(fenyyli-metyyli)-1H-indol-5-yyli]oksi]metyyli]bentsoehappoa, sp. 176 - 179 °C.

15

20

Analyysi yhdisteelle $C_{26}H_{24}N_2O_4$:

Laskettu: C 72,88; H 5,65; N 6,54.

Todettu: C 70,01; H 5,55; N 6,11.

25 1H-indoli-3-asetamidien terapeuttinen käyttö

Tässä kuvatut 1H-indoli-3-asetamidien kokeet ovat osoittaneet, että ne saavuttavat edullisen terapeuttisen vaikutuksensa pääasiallisesti ihmisen $sPLA_2$:n suoralla inhiboinnilla eivätkä toimimalla antagonisteina arakidonihapolle tai muille aktiivisille aineille arakidonihapon alapuolella arakidonihappokaskadissa, kuten 5-lipoksigenaaseille, syklo-oksogenaaseille jne.

30

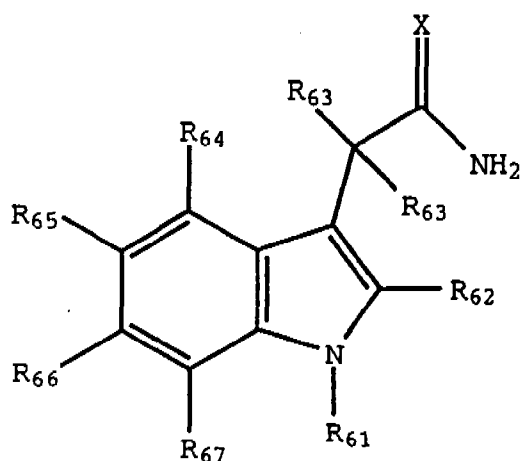
Keksinnön mukainen menetelmä $sPLA_2$:n välittämän rasvahappojen vapautumisen inhiboimiseksi käsittää $sPLA_2$:n saattamisen kosketukseen terapeuttisesti tehokkaan määrän

35

kanssa keksinnön mukaisia 1H-indoli-3-asetamideja ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Keksinnön mukainen edullinen menetelmä käsittää $sPLA_2$:n saattamisen kosketukseen terapeuttisesti tehokkaan määrän kanssa 1H-indoli-3-asetamidia ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jolloin mainitun asetamidin 4- ja/tai 5-asema on substituoitu -oksialkyylihapolla, -oksialkyyliesterillä, -oksialkyyliamiinilla, -oksibentsyyllillä (jossa bentsyyiliradikaalin fenyyli-ryhmä on substituoitu happoryhmällä, esteriryhmällä, amiiniryhmällä tai niiden sopivalla suolalla); ja sen 1-asema on substituoitu bentsyyli- tai bifenyyli-ryhmällä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla. Vielä eräs keksinnön mukainen edullinen menetelmä käsittää $sPLA_2$:n saattamisen kosketukseen terapeuttisesti tehokkaan määrän kanssa 1H-indoli-3-asetamidia, jolloin mainitun asetamidin 4- ja/tai 5-asema on substituoitu happamalla ryhmällä ja sen 2-asema on substituoitu ryhmällä, joka sisältää happi-, typpi- tai rikkiryhmän, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Tämän keksinnön mukaisia edullisia uusia yhdisteitä käytetään edullisimmin $sPLA_2$:n välittämän rasvahappojen inhibointimenetelmän käytännössä toteuttamiseen. Tämä menetelmä käsittää $sPLA_2$:n saattamisen kosketukseen terapeuttisesti tehokkaan määrän kanssa 1H-indoli-3-asetamidia, jolla on kaava (VI):



(VI)

ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja, jolloin

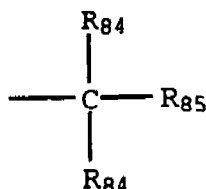
X on happi tai rikki;

R_{61} on valittu ryhmistä (i), (ii) ja (iii), jolloin:

(i) on C_{6-20} -alkyyli, C_{6-20} -alkenyyli, C_{6-20} -alkynyyli,
5 C_{6-20} -halogeenialkyyli, C_{4-12} -sykloalkyyli, tai

(ii) on aryyli tai aryyli, joka on substituoitu halogeenilla, -CN:lla, -CHO:lla, -OH:lla, -SH:lla, C_{1-10} -alkyyliitiolla, C_{1-10} -alkoksyylitiolla, karboksyylillä, aminolla tai hydroksiaminolla;

10 (iii) on



15

jossa R_{84} on vety tai C_{1-10} -alkyyli ja R_{85} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat fenyyli, naftyyli, indenyyli ja bifenyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu halogeenilla, -CN:lla, -CHO:lla, -OH:lla, nitrolla, fenyyllillä, 20 -SH:lla, C_{1-10} -alkyyliitiolla, C_{1-10} -alkoksyylillä, aminolla, hydroksiaminolla, tai substituoitu tai substituoimaton 5 - 8-jäseninen heterosyklinen rengas;

R_{62} on vety, halogeeni, C_{1-3} -alkyyli, etenyyli, syklopropyyli, C_{1-2} -alkyyliiti, C_{1-2} -alkoksi, -CHO, -CN;

25 kumpikin R_{63} on toisistaan riippumatta vety tai halogeeni;

R_{64} , R_{65} , R_{66} ja R_{67} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, C_{1-10} -alkenyyliä, C_{1-10} -alkynyyliä, C_{3-8} -sykloalkyyliä, aryyliä, aralkyyliä, tai mitkä tahansa 30 kaksi vierekkäistä hydrokarbyyliryhmää ryhmässä R_{64} , R_{65} , R_{66} ja R_{67} muodostavat yhdessä rengashiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, 5- tai 6-jäsenisen substituoitun tai substituoimattoman karbosyklisen renkaan; tai C_{1-10} -halogeenialkyyliä, C_{1-10} -alkoksia, C_{1-10} -halogeenialkoksia, 35 C_{4-8} -sykloalkoksia, fenoksia, halogeenia, hydroksia, kar-

boksyyliä, $-\text{SH}:a$, $-\text{CN}:a$, $-\text{S}-(\text{C}_{1-10}\text{-alkyyliä})$, aryyliä, tioasetaalia, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_{1-10}\text{-alkyyliä})$, hydratsidia, hydratsinoa, hydratsidoa, $-\text{NH}_2:a$, $-\text{NO}_2:a$, $-\text{NR}_{82}\text{R}_{83}:a$ tai $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{82}\text{R}_{83}:a$, joissa R_{82} ja R_{83} merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, $\text{C}_{1-10}\text{-alkyyliä}$, $\text{C}_{1-10}\text{-hydroksialkyyliä}$ tai R_{82} ja R_{83} muodostavat yhdessä $\text{N}:n$ kanssa 5 - 8-jäsenisen heterosyklisen renkaan; tai ryhmää, jolla on kaava:



jossa

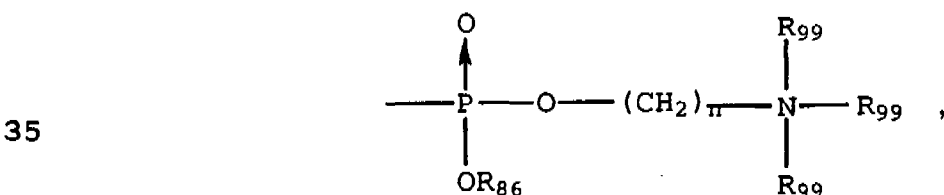
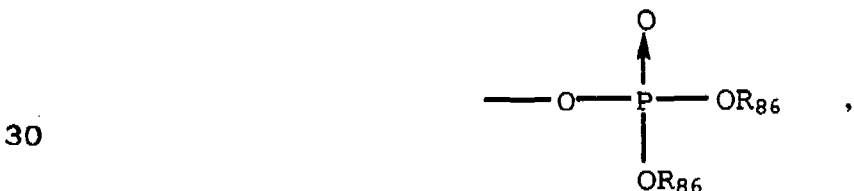
R_{84} ja R_{85} on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, $\text{C}_{1-10}\text{-alkyyli}$, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=\text{O}$;

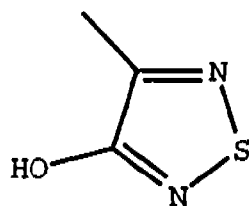
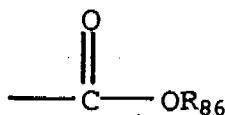
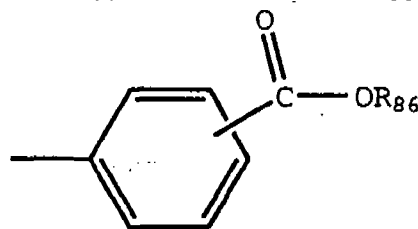
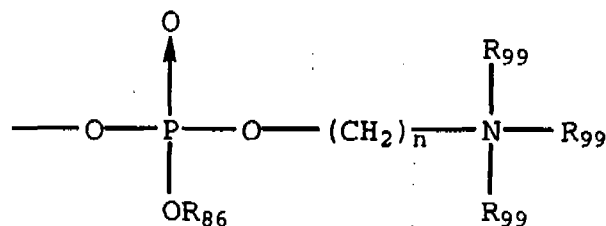
p on 1 - 5;

Z on sidos, $-\text{O}-$, $-\text{N}-(\text{C}_{1-10}\text{-alkyyli})-$, $-\text{NH}-$ tai $-\text{S}-$;

ja

Q on $-\text{CON}(\text{R}_{82}\text{R}_{83})$, -5-tetratsolyyli , $-\text{SO}_3\text{H}$,



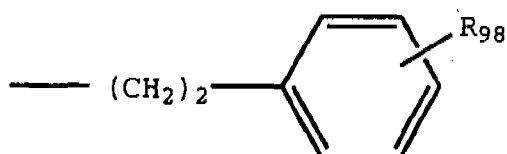
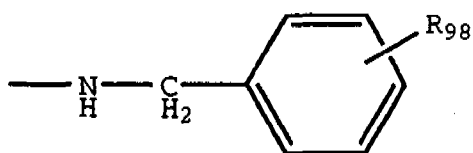
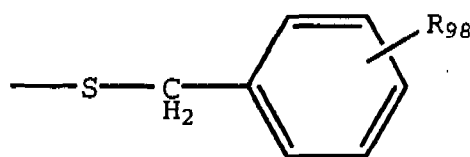
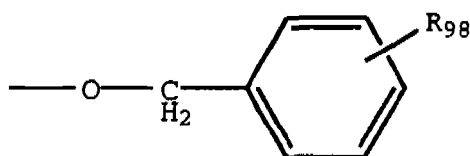


joissa n on 1 - 8, R_{86} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C_{1-10} -alkyyli, ja R_{99} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-10} -alkyyli.

Toisen tämän keksinnön aspektin muodostaa menetelmä septisen sokin hoitamiseksi ihmisissä, joka menetelmä käsittää terapeuttisesti tehokkaan annoksen 1H-indoli-3-asetamidia ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja antamisen ihmiselle. Edullinen menetelmä septisen sokin hoitamiseksi on antaa ihmiselle joko (1) 1H-indoli-3-asetamidia (tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa), jonka 4- ja/tai 5-asema on substituoitu ja 1-asema on substituoitu bentsyyli- tai bifenyyliryhmällä; tai (2) 1H-indoli-3-asetamidia, jonka 4- ja/tai 5-asema on substituoitu ja 2-asema on substituoitu halogeenilla, happi-, typpi- tai rikki-ryhmällä; tai (3) 1H-indoli-3-asetamidia, jonka

4- ja/tai 5-asema on substituoitu ja 2-asema on substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on 1 - 3 hiiliatomia. Kun 1H-indoli-3-asetamidiytimen 4-asemat on substituoitu, edulliset ryhmät valitaan ryhmästä: $-O-CH_2-R_{98}$, $-S-CH_2-R_{98}$, $-NH-CH_2-R_{98}$ ja $-CH_2-CH_2-R_{98}$; jolloin hapan ryhmä R_{98} valitaan ryhmästä, jonka muodostavat: $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$ tai tällaisten happamien ryhmien suoloista ja esterijohdannaisista.

Kun 1H-indoli-3-asetamidiytimen 5-asemat on substituoitu, edulliset ryhmät valitaan ryhmästä:



$-O-(CH_2)_{2-4}-R_{98}$, $-S-(CH_2)_{2-4}-R_{98}$, $-NH-(CH_2)_{2-4}-R_{98}$, $-CH_2-(CH_2)_{2-4}-R_{98}$, jolloin hapan ryhmä R_{98} valitaan ryhmästä, jonka muodostavat: $-CO_2H$, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$ tai tällaisten happamien ryhmien suoloista ja esterijohdannaisista.

Farmaseuttiset formulaatiot

Kuten edellä on mainittu, tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia sPLA₂:n välittämän rasvahappojen kuten arakidonihapon vapautumisen inhiboimisessa.

Termillä "inhibointi" tarkoitetaan $sPLA_2$:n aloittaman rasvahappojen vapautumisen estämistä tai terapeuttisesti merkittävää vähentämistä keksinnön mukaisten yhdisteiden avulla.

5 Tämän keksinnön mukaisen annettavan yhdisteen spesifinen annos terapeuttisten tai ennaltaehkäisevien vaikutusten aikaansaamiseksi määräytyy tietenkin tapaukseen liittyvien tiettyjen olosuhteiden mukaan, joita ovat esimerkiksi annettava yhdiste, antotapa ja hoidettava tila.
10 Tavalliset vuorokausiannokset sisältävät ei-toksisen annostusmäärän, joka on noin 0,01 - noin 50 mg/kg kehon painosta, tämän keksinnön mukaista aktiivista yhdistettä.

Yhdiste voidaan antaa useilla erilaisilla tavoilla, joita ovat mm. oraallinen, aerosolina, rektaalinen,
15 ihon läpi vaikuttava, ihonalainen, laskimonsisäinen, lihaksensisäinen ja nenän sisään antaminen. Keksinnön mukaiset farmaseuttiset formulaatiot valmistetaan yhdistämällä (esim. sekoittamalla) terapeuttisesti tehokas määrä keksinnön mukaisia 1H-indoli-3-asetamideja yhdessä sille
20 tarkoitettun farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen kanssa. Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet formuloidaan edullisesti ennen antamista.

Aktiivinen aineosa tällaisissa formulaatioissa muodostaa 0,1 - 99,9 paino-% formulaatiosta. "Farmaseuttisesti hyväksyttävällä" tarkoitetaan, että kantajan, laimentimen tai täyteaineen täytyy olla formulaation muiden
25 aineosien kanssa sekoittuva, eikä se saa olla sen saajalle vahingollinen.

Nämä farmaseuttiset formulaatiot valmistetaan tunnetuilla menetelmillä käyttäen hyvin tunnettuja ja helposti saatavissa olevia aineosia. Valmistettaessa tämän keksinnön mukaisia koostumuksia aktiivinen aineosa tavallisesti sekoitetaan kantajan kanssa tai laimennetaan kantajalla tai suljetaan kantajan sisään, joka voi olla kapselin,
30 lääkepussin, paperin tai muun säiliön muodossa. Kun
35

kantaja toimii laimentimena, se voi olla kiinteä, puoli-
 kiinteä tai nestemäinen aine, joka toimii vehikkelinä, tai
 se voi olla tabletteina, pillereinä, jauheina, pastillei-
 na, eliksiireinä, suspensioina, emulsioina, liuoksina,
 5 siirappeina, aerosoleina (kiinteänä tai nestemäisessä vä-
 liaineessa) tai voiteena, joka sisältää esimerkiksi enin-
 tään 10 paino-% aktiivista yhdistettä.

Oraaliseen antamiseen tarkoitettut tabletit voivat
 sisältää sopivia täyteaineita kuten kalsiumkarbonaattia,
 10 natriumkarbonaattia, laktoosia, kalsiumfosfaattia, yhdessä
 hajottavien aineiden, kuten maissin, tärkkelyksen tai al-
 giinihapon, ja/tai sitovien aineiden, esimerkiksi gelatiini-
 nin tai akaasian, ja voiteluaineiden, kuten magnesiumstea-
 raatin, steariinihapon tai talkin, kanssa.

15 Seuraavat formulaatiot ovat ainoastaan valaisevia
 eikä niiden tarkoiteta rajoittavan keksinnön piiriä mil-
 lään tavalla. Termi "aktiivinen aineosa" tarkoittaa kek-
 sinnön mukaista 1H-indoli-3-asetamidiyhdistettä tai sen
 farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

20 Formulaatio 1

Tabletti valmistetaan käyttäen seuraavia aineosia:

	Määrä - (mg/kapseli)
Aktiivinen aineosa	250
25 Selluloosa, mikrokiteinen	400
Piidioksidi, höyrystetty	10
Steariinihappo	5
Komponentit sekoitetaan ja puristetaan, jolloin muodostuu tabletteja, joista kukin painaa 665 mg.	

30 Formulaatio 2

Valmistetaan aerosoliliuos, joka sisältää seuraa-
 vat aineosat:

	Paino
Aktiivinen aineosa	0,25
35 Etanoli	25,75
Klooridifluorimetaaniponneaine	74,00

Aktiivinen aineosa sekoitetaan etanolin kanssa ja seos lisätään ponneaine-erään, jäähdytetään -30 °C:seen ja siirretään täyttölaitteeseen. Sen jälkeen ruostumatonta terästä olevaan säiliöön syötetään vaadittu määrä ja laimennetaan ponneaineen loppuosalla. Sen jälkeen säiliö varustetaan venttiiliyksiköillä.

Analyysikokeet

Analyysiesimerkki 1

Seuraavaa kromogeenistä analyysimenettelyä käytettiin ihmisen erittämän rekombinanttifosfolipaasi-A₂:n inhibiittorien identifioimiseen ja arvioimiseen. Tässä kuvattu analyysi on sovellettu suurtilavuusseulontaan käyttäen 96-kuoppaisia mikrotiitterilevyjä. Tämän analyysimenetelmän yleinen kuvaus on artikkelissa "Analysis of Human Synovial Fluid Phospholipase A₂ on Short Chain Phosphatidylcholine-Mixed Micelles: Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for a Microtiterplate Reader", Laure J. Reynolds, Lori L. Hughes ja Edward A. Dennis, Analytical Biochemistry, 204, s. 190 - 197, 1992:

Reagenssit:

REAKTIOPUSKURI -

	CaCl ₂ ·2H ₂ O	(1,47 g/l)
	KCl	(7,455 g/l)
25	Naudan seerumin albumiini	(1 g/l)
	(rasvahapoton) (Sigma	
	A-7030, Sigma Chemical	
	Co.:n tuote, St. Louis	
	MO, USA)	
30	TRIS HCl	(3,94 g/l)
	pH 7,5 (säädä NaOH:lla)	

ENTSYYMIPUSKURI -

	0,05 NaOAc·3H ₂ O, pH 4,5
	0,2 NaCl
	Säädä pH arvoon 4,5 etikkahapolla
35	DTNB - 5,5''-ditiobis-2-nitrobentsoehappo

RASEEMINEN DIHEPTANOYYLITIO - PC

raseeminen 1,2-bis(heptanoyylitio)-1,2-di-
deoksi-sn-glysero-3-fosforyylikoliini
TRITON X-100™ valmista pitoisuutena 6,249
mg/ml reaktiopuskurissa 10 µM:ksi.

REAKTIOSEOS -

Mitattu tilavuus raseemista diheptanoyylitio-PC:tä,
joka on lisätty kloroformilla pitoisuudeksi 100 mg/ml,
haihdutetaan kuiviin ja liuotetaan uudelleen 10 mM TRITON
X-100™ -ei-ionisen detergentin vesiliuokseen. Reaktiopus-
kuri lisätään liuokseen, sitten DTNB, jolloin saadaan
reaktioseos. Näin saatu reaktioseos sisältää 1 mM dihepta-
noyylitio-PC-substraattia, 0,29 mM Triton X-100™ -deter-
genttiä ja 0,12 mM DTMB:tä puskuroidussa vesiliuoksessa
pH-arvolla 7,5.

Analyysimenettely:

1. Lisää 0,2 ml reaktioseosta kaikkiin kuoppiin;
2. Lisää 10 µl koeyhdistettä (tai liuotinsokeakoe-
näytettä) sopiviin kuoppiin, sekoita 20 sekuntia;
3. Lisää 50 ng sPLA₂:a (10 µl) sopiviin kuoppiin;
4. Inkuboi levyä 40 °C:ssa 30 minuuttia;
5. Lue kuoppien absorbanssi 405 nm:n aallonpituu-
della automaattisella levylukijalla.

Kaikki yhdisteet tutkittiin kolmena rinnakkaisko-
keena. Tavallisesti yhdisteet tutkittiin 5 µg/ml:n lopul-
lisina pitoisuuksina. Yhdisteet katsottiin aktiivisiksi,
kun niiden inhibitio oli 40 % tai enemmän inhiboimattomiin
vertailureaktioihin verrattuna 405 nm:n aallonpituudella
mitattuna. Värin kehityksen puute 405 nm:n aallonpituudel-
la osoitti inhibition. Yhdisteet, jotka aluksi todettiin
aktiivisiksi, analysoitiin uudelleen niiden aktiivisuuden
vahvistamiseksi, ja jos ne olivat riittävän aktiivisia,
määritettiin IC₅₀-arvot. Tavallisesti IC₅₀-arvot määritet-
tiin tekemällä koeyhdisteestä kaksinkertaiset sarjalaimen-
nokset, niin että reaktioseoksen lopullinen pitoisuus oli

- välillä 45 - 0,35 $\mu\text{g/ml}$. Tehokkaammat inhibiittorit vaativat huomattavasti suuremman laimennuksen. Kaikissa tapauksissa määritettiin inhibiittoreita käsittävien entsyymi-reaktioiden aiheuttama inhibitio-% mitattuna 405 nm:n aallonpituudella verrattuna inhiboimattomiin vertailureaktioihin. Jokainen näyte titrattiin kolmena rinnakkaiskokeena ja tuloksena saaduista arvoista laskettiin keskiarvot graafista esitystä ja IC_{50} -arvojen laskemista varten. IC_{50} -arvot määritettiin piirtämällä käyrä log-pitoisuudesta inhibitioarvojen funktiona 10 - 90 inhibitio-%:n alueella. Jokainen IC_{50} -arvo määritettiin kolme kertaa.

Ihmisen erittämän fosfolipaasi-A₂:n inhibitiokokei-
den tulokset - amidit

5	Esimerkki	Ihmisen erittämän PLA ₂ :n inhi- bitio, IC ₅₀ ± keskipoikkeama (3 - 5 koetta)
	1	1,33 ± 0,45 µM
	2	0,84 ± 0,38 µM
	3	3,70 ± 2,82 µM
10	4	2,05 ± 0,85 µM
	5	0,84 ± 0,17 µM
	6	1,30 ± 0,29 µM
	7	5,45 ± 1,62 µM
	8	21,39 ± 8,55 µM
15	9	0,26 ± 0,11 µM
	10	38,08 ± 2,82 µM
	11	0,25 ± 0,03 µM
	12	0,40 ± 0,09 µM
	13	0,92 ± 0,24 µM
20	14	8,48 ± 5,25 µM
	15	1,51 ± 0,58 µM
	16	1,84 ± 0,44 µM
	17	1,61 ± 0,44 µM
25	18	0,80 ± 0,05 µM
	19	1,16 ± 0,41 µM
	20	1,05 ± 0,11 µM
	21	0,43 ± 0,23 µM
	22	0,15 ± 0,04 µM
30	23	0,92 ± 0,36 µM
	24	0,06 ± 0,02 µM
	25	3,34 ± 0,46 µM
	26	2,49 µM

Esimerkki	Ihmisen erittämän PLA ₂ :n inhibi- tio, IC ₅₀ ± keskipoikkeama (3 - 5 koetta)
27	3,30 ± 0,10 µM
28	1,55 ± 0,93 µM
29	1,23 ± 0,33 µM
30	3,61 ± 0,75 µM
31	0,45 ± 0,08 µM
32	12,21 ± 0,55 µM
33	0,30 ± 0,12 µM
34	7,96 ± 1,22 µM
35	2,36 ± 0,15 µM
36	7,46 ± 1,66 µM
37	9,44 ± 1,44 µM
38	0,40 ± 0,07 µM
39	1,38 ± 0,28 µM
40	0,05 ± 0,01 µM
41	0,06 ± 0,01 µM
42	0,23 ± 0,06 µM
43	0,07 ± 0,03 µM
44	0,38 ± 0,14 µM
45	1,55 ± 0,51 µM
46	0,16 ± 0,19 µM
47	0,09 ± 0,06 µM
48	>100 µM
49	0,47 ± 0,05 µM
50	2,47 ± 1,31 µM
51	8,28 ± 4,33 µM
52	0,77 ± 0,27 µM
53	0,68 ± 0,00 µM
54	0,65 ± 0,15 µM

	Esimerkki	Ihmisen erittämän PLA ₂ :n inhibi- tio, IC ₅₀ ± keskipoikkeama (3 - 5 koetta)
5	55	22,0 ± 6,0 µM
	56	0,34 ± 0,10 µM
	57	1,27 µM
	58	0,05 ± 0,00 µM
	59	0,074 ± 0,016 µM
10	60	0,104 ± 0,017 µM
	61	0,27 µM
	62	0,02 ± 0,01 µM
	63	0,039 ± 0,005 µM
	64	0,016 ± 0,001 µM
15	65	0,36 ± 0,13 µM
	66	0,36 ± 0,07 µM
	67	1,68 µM
	68	1,45 µM; 1,12 µM
	69	1,38 ± 0,52 µM
20	70	5,88 ± 1,17 µM
	71	2,37 ± 0,79 µM
	72	0,050 ± 0,15 µM
	73	0,010 ± 0,001 µM
	74	0,024 ± 0,002 µM
25	75	0,039 ± 0,004 µM
	76	0,337 µM; 0,305 µM
	77	0,336 ± 0,023 µM
	78	0,118 ± 0,011 µM
	79	0,046 ± 0,006 µM
30	80	0,20 ± 0,09 µM
	81	3,8 µM; 3,6 µM
	82	3,68 ± 0,19 µM

Esimerkki	Ihmisen erittämän PLA ₂ :n inhibi- tio, IC ₅₀ ± keskipoikkeama
	(3 - 5 koetta)
83	0,15 ± 0,04 µM
84	0,195 ± 0,065 µM
85	0,050 ± 0,019 µM
86	0,42 ± 0,21 µM
87	0,072 ± 0,017 µM
88	0,033 ± 0,006 µM
89	0,12 ± 0,02 µM
90	0,09 ± 0,01 µM
91	0,02 ± 0,01 µM
92	0,014 ± 0,004 µM
93	0,14 ± 0,04 µM
94	0,612 ± 0,065 µM
95	1,01 ± 0,32 µM
96	0,62 ± 0,18 µM
97	0,15 ± 0,01 µM
98	1,15 ± 0,32 µM
99	0,54 ± 0,18 µM
100	3,84 ± 1,32 µM
101	1,89 ± 0,50 µM

Analyysiesimerkki 2

Menetelmä:

Koiraspuoliset Hartley-kannan marsut (500 - 700 g) tapettiin saattamalla niska sijoiltaan ja niiden sydän ja keuhkot poistettiin ehjinä ja laitettiin ilmastettuun (95 % O₂ : 5 % CO₂) Krebs-puskuriin. Selänpuoleiset keuhkopussisuikaleet (4 x 1 x 25 mm) leikattiin ehjistä peruskudossegmenteistä (8 x 4 x 25 mm), jotka oli leikattu yhdensuuntaisesti alempien keuhkolohkojen ulkoreunan kanssa. Kaksi vierekkäistä selänpuoleista suikaletta, jotka oli

saatu yhdestä lohkosta ja muodostivat yksittäisen kudoksenäytteen, sidottiin kummastakin päästä ja kiinnitettiin toisistaan riippumatta metallitukisauvaan. Toinen sauva kiinnitettiin Grass-voimansiirtomuunttimeen (malli FT03C, Grass Medical Instruments Co.:n tuote, Quincy, Ma, USA). Isometrisen jännityksen muutokset näkyivät monitorissa ja lämpöpiirturissa (Modular Instrumentsin tuote, Malvern, PA). Kaikki kudokset pantiin 10 ml:n peitettyihin kuduskylpyihin, jotka pidettiin 37 °C:ssa. Kuduskylpyjä ilmastettiin jatkuvasti ja ne sisälsivät modifioitua Krebsliuosta, jolla oli seuraava koostumus (millimolaarisuuksina): NaCl 118,2; KCl 4,6; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1,2; NaHCO_3 24,8; KH_2PO_4 1,0; ja dekstroosi 10,0. Keuhkon vastakkaisen puolen lohkoista saatuja keuhkopussisuikaleita käytettiin rinnakkaiskokeisiin. Jännitys/vastekäyristä saadut alkutulokset osoittivat, että 800 mg:n lepojännitys oli optimaalinen. Kudosten annettiin tasapainottua 45 minuuttia, kun kylpyneste vaihdettiin määrääjain.

Kumulatiivinen pitoisuus - vaste -käyrät

Aluksi kudoksia ärsytettiin 3 kertaa KCl:lla (40 mM) kudoksen elinkelpoisuuden tutkimiseksi ja yhdenmukaisen vasteen saamiseksi. Kun KCl:lle oli rekisteröity maksimaalinen vaste, kudokset pestiin ja niiden annettiin palautua perustasolle ennen seuraavaa ärsykettä. Kumulatiivinen pitoisuus - vaste -käyrät saatiin keuhkopussin suikaleista lisäämällä agonistipitoisuutta (sPLA_2) kuduskylvyssä puoli- $\log_{10}$ -lisäyksillä, samalla kun edellinen pitoisuus jäi kosketukseen kudosten kanssa (viite 1, edellä). Agonistipitoisuutta lisättiin, kun edellisen pitoisuuden esiin tuoma supistumistaso saavutettiin. Jokaisesta kudoksesta saatiin yksi pitoisuus-vastekäyrä. Eri eläimistä saatujen kudosten välisen vaihtelevuuden minimoimiseksi supistumisvasteet ilmaistiin prosentteina maksimaalisesta vasteesta, joka saatiin lopullisella KCl-ärsykkeellä. Tutkittaessa eri lääkkeiden vaikutusta sPLA_2 :n supistumisvai-

kutuksiin yhdisteet ja niille kuuluvat vehikkelit lisättiin kudoksiin 30 minuuttia ennen $sPLA_2$:n pitoisuus-vastekäyrien aloittamista.

Tilastollinen analyysi:

- 5 Eri kokeista saadut tulokset yhdistettiin ja esitettiin prosentteina maksimaalisista KCl-vasteista (keskiarvo $\pm$ keskipoikkeama). Lääkkeen aiheuttamien siirtymien oikealle arvioimiseksi pitoisuusvastekäyrissä käyrät analysoitiin samanaikaisesti käyttäen tilastollisia ei-lineaarisia mallitusmenetelmiä, jotka ovat samanlaisia kuin Waud (1976), Equation 26, s. 163 (viite 2) on kuvannut. Malli käsittää neljä parametriä: maksimikudosvasteen, joka oletettiin samaksi jokaiselle käyrälle, ED_{50} vertailukäyrälle, käyrien jyrkkyys ja pA_2 , antagonistin pitoisuus, joka vaatii kaksinkertaisen agonistin lisäyksen yhtä suuren vasteen saavuttamiseksi. Schild-kaltevuuden määritettiin olevan 1 käyttäen tilastollisia ei-lineaarisia mallitusmenetelmiä, jotka ovat samanlaisia kuin Waud (1976), Equation 27, s. 164 (viite 2) on kuvannut. Schild-kaltevuus, joka on 1, osoittaa, että malli vastaa kilpailevien antagonistien edellytyksiä; sen vuoksi pA_2 voidaan tulkita näennäis- K_b :ksi, inhibiittorin dissosiaatiovakioksi.

- 25 Lääkkeen aiheuttaman maksimaalisten vasteiden tukahduttamisen arvioimiseksi $sPLA_2$ -vasteet (10 $\mu g/ml$) määritettiin ilman lääkettä ja sen läsnä ollessa ja tukahduttamisen prosentuaalinen osuus laskettiin kullekin kudosparrille. Taulukossa 2 jäljempänä on esitetty tyypillisiä esimerkkejä inhibointiaktiivisuuksista.

- 30 Viite 1 - van, J.M.: Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143: 299 - 330, 1963.

- 35 Viite 2 - Waud, D.: Analysis of dose-response relationships. in Advances in General and Cellular Pharmacology toim. Narahashi, Bianchi 1: 145 - 178, 1976.

Taulukko 2

		Kudoskoe (sPLA ₂)	
	Yhdiste esi- merkistä nro	Näennäis-K _s	% lisäys (30 µM) ³
		(µM)	(10 µM) ⁴
5	4	22,54±3,91	10,5±23,1
	5	3,43±0,88	74,9±4,2
	9	5,91±0,97	49,2±9,4
	12	7,93±3,52	30,3±15,2
	16	4,92±0,60	51,7±4,2
10	18	1,98±0,35	74,1±4,0
	23	2,38±0,59	83,3±2,7

Huomautuksia:

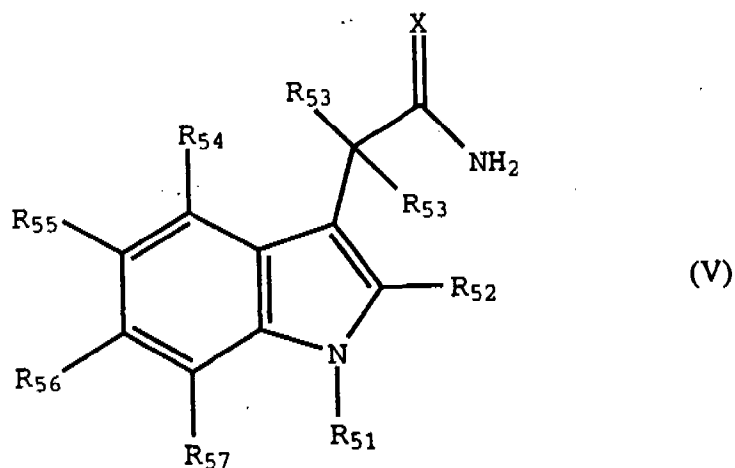
3 sPLA₂-supistumisen tukahduttamis-% yhdistepitoisuudella
15 30 µM.

4 sPLA₂-supistumisen tukahduttamis-% yhdistepitoisuudella
10 µM.

20 Vaikka tätä keksintöä on valaistu edellä tietyillä
spesifisillä toteutusmuodoilla, ei ole tarkoitettu, että
nämä spesifiset esimerkit rajoittaisivat oheisissa patent-
tivaatimuksissa kuvatun keksinnön piiriä.

Patenttivaatimukset: L⁹

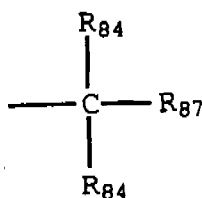
1. Menetelmä 1H-indoli-3-asetamidien valmistamiseksi, joilla on kaava (V)



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen ja lääke-esiastejohdannaisten valmistamiseksi, jossa kaavassa:

X on happi

R₅₁ on



jolloin

30

R₈₄ on vety tai C₁₋₁₀-alkyyli ja R₈₇ on -(CH₂)_m-(fenyyli) tai -(CH₂)_m-(bifenyyli), joissa m on 0 - 2 ja fenyyli- tai bifenyyli- radikaalit ovat substituomattomia tai substituoituja halogeenilla, -CN:llä, -CHO:lla, -OH:lla, nitrolla, fenyyllillä, -SH:lla, C₁₋₁₀-alkyyli- tiolla, C₁₋₁₀-alkyy- lillä, C₁₋₁₀-alkoksyylillä, karboksyylillä, aminolla, hyd- roksiaminolla, tai substituoitu tai substituomaton 5 - 8-jäseninen heterosyklinen rengas;

R_{52} on halogeeni, metyyylitio, syklopropyyli tai C_{1-3} -alkyyli;

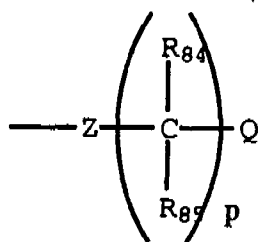
kumpikin R_{53} on vety tai halogeeni;

R_{54} ja R_{55} on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmistä (a) ja (b), jolloin:

(a) on vety ja

(b) on ryhmä, jolla on kaava:

10



15

edellyttäen, että ainakin toisen radikaaleista R_{54} ja R_{55} täytyy olla valittu ryhmästä (b), ja jolloin:

R_{84} ja R_{85} on kumpikin valittu toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=O$;

p on 1 - 5;

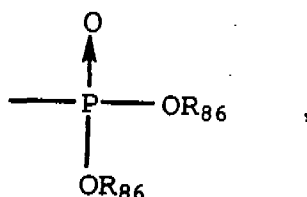
20

Z on sidos, $-O-$, $-N-(C_{1-10}\text{-alkyyli})-$, $-NH-$ tai $-S-$;

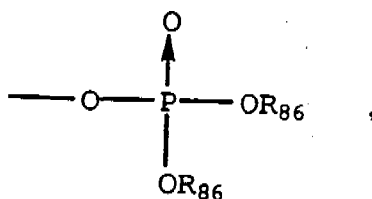
ja

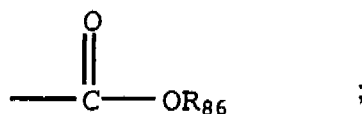
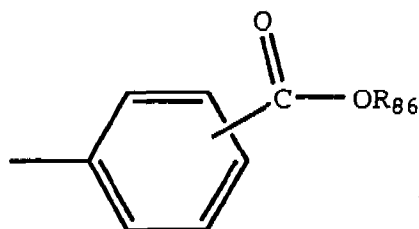
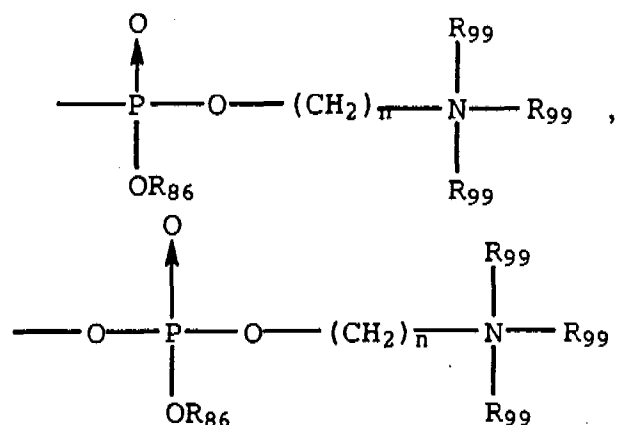
Q on -5 -tetratsolyyli, $-SO_3H$,

25



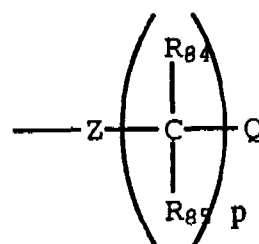
30





joissa n on 1 - 8, R_{86} on valittu toisista riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, metalli ja C_{1-10} -alkyyli, ja R_{99} on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C_{1-10} -alkyyli;

R_{56} ja R_{57} merkitsevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, C_{1-10} -alkyyliä, aryyliä, aralkyyliä, C_{1-10} -halogeenialkyyliä, C_{1-10} -alkoksia, C_{1-10} -halogeenialkoksia, fenoksia, halogeenia, hydroksia, karboksyyliä tai ryhmää, jolla on kaava:



jossa

R_{84} ja R_{85} on valittu kumpikin toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat vety, C_{1-10} -alkyyli, hydroksi, tai R_{84} ja R_{85} muodostavat yhdessä radikaalin $=O$;

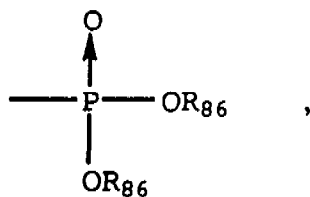
p on 1 - 5;

5 Z on sidos, $-O-$, $-N-(C_{1-10}\text{-alkyyli})-$, $-NH-$ tai $-S-$;

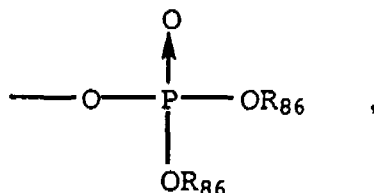
ja

Q on -5-tetratsolyyli, $-SO_3H$,

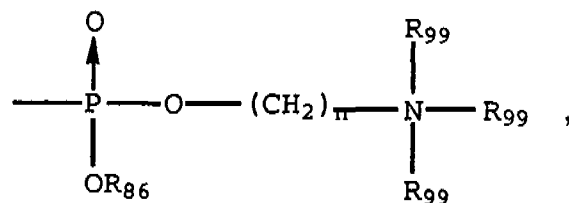
10



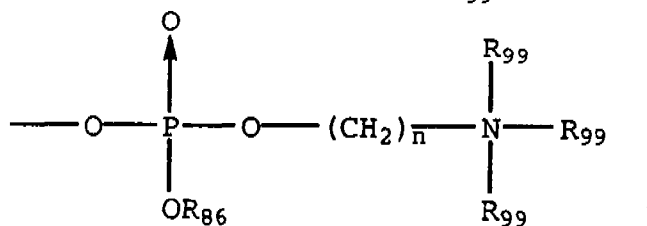
15



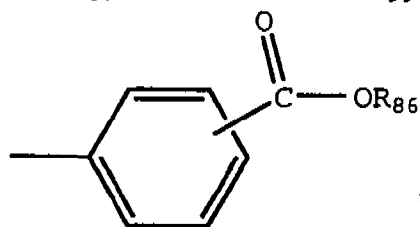
20



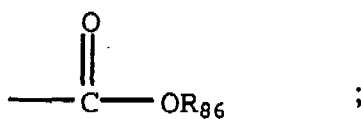
25



30



35

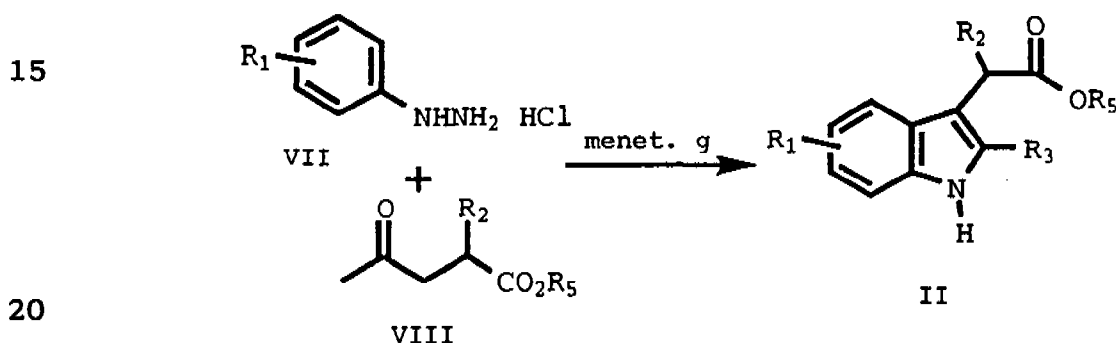


joissa n on 1 - 8, R₈₆ on vety, metalli tai C₁₋₁₀-alkyyli ja R₉₉ on valittu ryhmästä, jonka muodostavat vety ja C₁₋₁₀-alkyyli;

t u n n e t t u siitä, että kaavan (V) mukainen yhdiste
5 valmistetaan peräkkäisillä vaiheilla (i) ja (ii), jolloin:

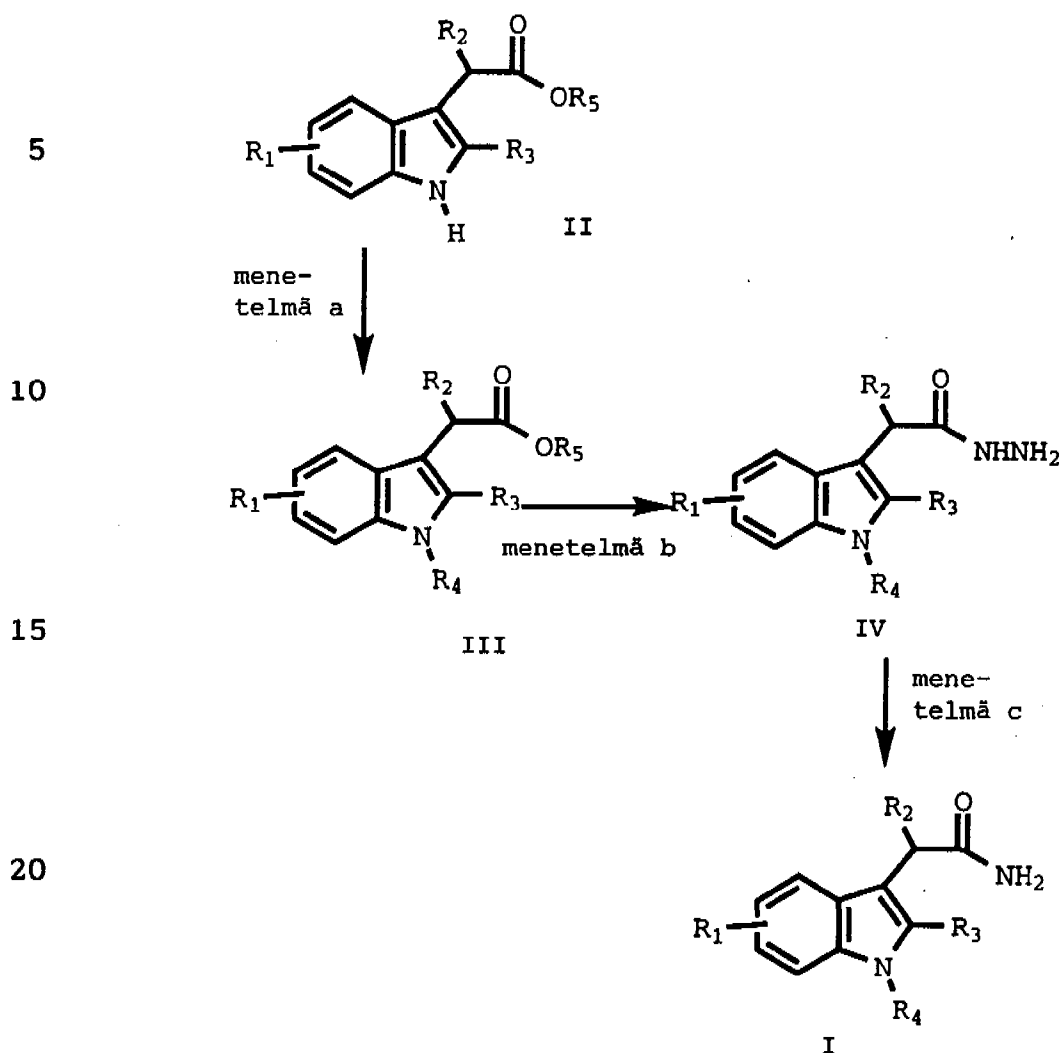
(i) välituote-1H-indoli-3-etikkahappoesterit, II, valmistetaan saattamalla substituoitu fenyylihydratsiini, VII, reagoimaan levuliinihappojohdannaisten, VIII, kanssa Fisher-indolisynteisillä (menetelmä g), jolloin saadaan
10 suoraan indoli, II, kuten reaktiokaaviossa A alla on esitetty:

Reaktiokaavio A



(ii) sen jälkeen vaiheesta (i) saatu reaktiotuote, II, alkyloidaan alkyylihalogenidilla tai aryylialkyylihalogenidilla liuottimessa emäksen läsnäollessa (menetelmä
25 a), jolloin saadaan välituote-1-alkyyli-1H-indoli-3-etikkahappoestereitä, III, sitten yhdiste III saatetaan reagoimaan hydratsiinin tai hydratsiinihydraatin kanssa (menetelmä b), jolloin saadaan 1-alkyyli-1H-indoli-3-etikkahappohydratsideja, IV, sitten yhdiste IV hydrataan, jol-
30 loin saadaan asetamidituote, I, kuten reaktiokaaviossa B alla on esitetty:

Reaktiokaavio B



2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että vaiheen (i) reaktio toteutetaan (alempi alkoholi)liuottimessa refluksointilämpötilassa ja happokatalyyttinä käytetään vetykloridia, ja vaiheessa (ii) vaiheen (i) reaktiotuote alkyloidaan N,N-dimeyyliiformamidiliuottimessa niin, että läsnä on emäs, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat kalium-t-butoksidi ja natriumhydridi, kondensaatio yhdisteen IV muodostamiseksi suoritetaan liuottimen refluksointilämpötilassa 1 - 24 tunnin aikana ja etikkahappohydratsidi, IV, hydrataan kuumentamalla Raney-nikkelin kanssa etanolissa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US - A - 3242162 (260-211)

US - A - 3242163 (260-211)

US - A - 3242193 (260-319)

US - A - 3279622 (260-247.5)

US - A - 3271416 (260-326.13)

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Bulletin de la Societe Chimique de France
1962, s. 1060-68 ja 1965 s. 1411-12

J. of Medicinal Chemistry 20(1977)10 s.

4/2-2000

L. Kelle

Allekirjoitus