



FI 000108227B



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 108227 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

14.12.2001

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 209/34, 405/06, 471/04

(21) Patentihakemus - Patentansökning

945555

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

25.11.1994

(24) Alkuperä - Löpdag

25.11.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

27.05.1995

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

26.11.1993 US 164973 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017-5755, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Masamune, Hiroko, 68 High Street, Noank, CT 06340, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

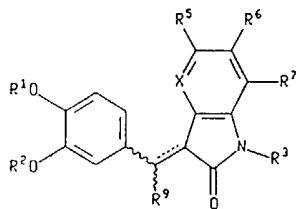
**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2H-indol-2-oni -johdannaisten valmistamiseksi**  
**Förfarande för framställning för terapeutiskt användbara 2H-indol-2-on -derivat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI C 95253 (C07D 409/06), US A 5124347 (C07D 209/34), WO A 92/07830 (C07D 209/34)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee substituoitujen oksindolien (I) valmistusta,

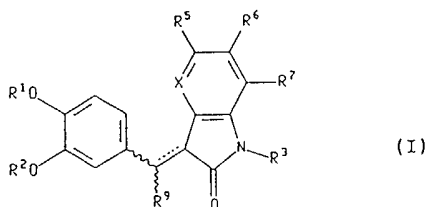


(I)

polysykloalkoksi tai ne muodostavat ryhmän -OCH<sub>2</sub>O- tai -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, R<sup>8</sup> ja R<sup>12</sup> on vety tai alkyyli, tai ne muodostavat typpiatomin kanssa pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan; R<sup>9</sup> on vety tai alkyyli; ja katkoviiva kuvaa valinnaista kaksoissidosta. Yhdisteet (I) ovat käyttökelpoisia esim. AIDS:in, astman, nivelreuman jne. hoidossa.

jossa X on N tai CR<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> on (fenyyli)alkyyli; R<sup>2</sup> on (fenyyli)alkyyli, tai (poly)sykloalkyyli; tai R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> muodostavat happiatomien kanssa, metyleeni- tai etyleenisillan, R<sup>3</sup> on vety, alkyyli, alkyylioksi(karbonyyli), alkoksikarbonyylialkyyli, tai (alkyyli)-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; R<sup>10</sup> ja R<sup>11</sup> on vety tai alkyyli tai ne muodostavat typen kanssa pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> valitaan seuraavista: vety, halogeeni, alkoksi, sykloalkyylioksi, hydroksi, asyylioksi, nitro, NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, alkyyli(karbonyyli), fenyylialkoksi ja

Uppfinningen avser framställningen av substituerade oxindoler med formeln I, vari X är N eller CR<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> är (fenyl)alkyl; R<sup>2</sup> är (fenyl)alkyl eller (poly)cykloalkyl; eller R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> bildar tillsammans med syreatomerna en metylen- eller etylenbrygga, R<sup>3</sup> är väte, alkyloxi(karbonyl), alkoxikarbonylalkyl, eller (alkyl)-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; R<sup>10</sup> och R<sup>11</sup> är väte eller alkyl eller de bildar tillsammans med kvävet en pyrrolidin- eller piperidinring; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> och R<sup>7</sup> har valts bland följande: väte, halogen, alkoxi, cykloalkyloxi, hydroxi, acyloxi, nitro, NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, alkyl(karbonyl), fenylalkoxi och polycykloalkoxi eller de bildar en grupp -OCH<sub>2</sub>O- eller -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, R<sup>8</sup> och R<sup>12</sup> är väte eller alkyl, eller de bildar tillsammans med kväveatomen en pyrrolidin- eller piperidinring; R<sup>9</sup> är väte eller alkyl; och den streckade linjen betecknar en valfri dubbelbindning. Föreningarna I är användbara exempelvis i behandlingen av AIDS, astma, ledgångsreumatism osv.



**Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2H-indol-2-oni-johdannaisten valmistamiseksi**

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien  
5 substituoitujen 2H-indol-2-oni-johdannaisten valmistami-  
seksi. Tällaiset yhdisteet ovat terapeuttisesti käyttökelpo-  
isia fosfodiesteriäsi ("PDE") -tyypin IV estäjinä. Tämän  
keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat käyttökelpo-  
isia hoidettaessa AIDS:ia, astmaa, nivelreumaa, nivel-  
10 rikkoo, keuhkoputkentulehdusta, kroonista ilmasteiden ah-  
taumasairautta, psoriaasia, allergista nuhaa, atooppista  
ihotulehdusta, shokkia, ja muita tulehdussairauksia. Tässä  
kuvataan myös farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältä-  
vät näitä yhdisteitä, sekä menetelmiä estää fosfodiesteri-  
15 raasityypin IV toiminta.

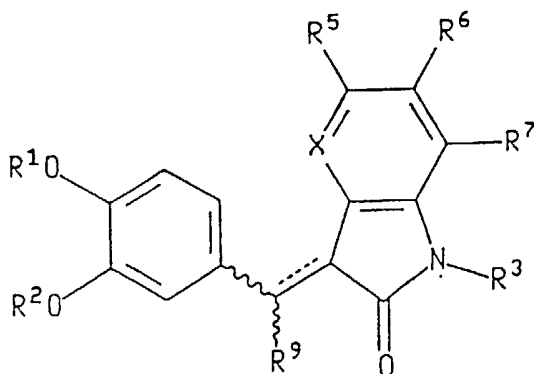
Siitä lähtien, kun syklisen adenosinimonofosfaatin ("cAMP") todettiin toimivan solunsisäisenä toisiolä-  
hettinä (E.W. Sutherland ja T.W. Rall, Pharmacol. Rev.,  
1960, 12, 265), fosfodiesteriäsi esto on ollut  
20 mukauttamisen kohteena ja siten terapeuttisena  
väliintulona sairausprosesseissa. Erillisiä fosfodi-  
esteriäsi luokkia on löydetty (J.A. Beavo ja D.H.  
Reifsnyder, TIPS, 1990, 11, 150) ja niiden selektiivinen  
esto on johtanut parempiin lääkehoitoihin (C.D. Nicholson,  
25 R.A. Challiss ja M. Shahid, TIPS, 1991, 12, 19). On  
väitetty, että PDE-tyyppi IV:n esto voi johtaa  
tulehdusvälittäjäaineen vapautumisen estymiseen (M.W.  
Vergheze, et al., J. Mol. Cell Cardiol., 1989, 12 (Supp.  
II), S 61) ja ilmasteiden sileän lihaksen relaksoitumiseen  
30 (T.J. Torphy, Directions for New Anti-Asthma Drugs, toim.  
S.R. O'Donnell ja C.G.A. Persson, 1988, 38, Birkhauser-  
Verlag).

Tiettyjä pyrimidoniyhdisteitä on kuvattu anti-  
depressanteiksi EP 0 247 725 A2:ssa, joka on julkaistu 2.  
35 joulukuuta 1987. Tiettyjä pyrimidoniyhdisteitä on kuvattu

käyttökelpoisiksi astmaa ja tiettyjä ihohäiriöitä vastaan WO 91/07178:ssa, joka on julkaistu 30. toukokuuta 1991.

Seuraavat asiakirjat koskevat fosfodiesteraasi-  
 5 tyyppin IV estäjiä: WO 87/06575, julkaistu 5. marraskuuta  
 1987; WO 91/15451, julkaistu 17. lokakuuta 1991; WO  
 91/16303, julkaistu 31. lokakuuta 1991; WO 92/00968, jul-  
 kaistu 23. tammikuuta 1992; WO 92/07567, julkaistu 14.  
 10 toukokuuta 1992; WO 92/12961, julkaistu 6. elokuuta 1992;  
 EP 0 428 313 A2, julkaistu 22. toukokuuta 1991; EP 0 442  
 204 A2, julkaistu 21. elokuuta, 1991; EP 0 470 805 A1,  
 julkaistu 12. helmikuuta 1992; EP 0 473 963 A1, julkaistu  
 11. maaliskuuta 1992; EP 0 497 564 A1, julkaistu 5. elo-  
 kuuta 1992; EP 0 511 865 A1, julkaistu 4. marraskuuta  
 1992; ja EP 0 303 418 A2, julkaistu 15. helmikuuta 1989.  
 15 Seuraavat asiakirjat koskevat fosfodiesteraasityypin IV  
 estäjiä ei-keuhko/ei-allergisissa käytöissä: US 4 582 834,  
 julkaistu 16. huhtikuuta 1986; US 4 971 959, julkaistu 20.  
 marraskuuta 1990; US 5 077 290, julkaistu 31. joulukuuta  
 1991; DE 3742716 A1, julkaistu 22. kesäkuuta 1989; ja DE  
 20 4027592 A1, julkaistu 5. maaliskuuta 1992.

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien,  
 25 terapeuttisesti käyttökelpoisten 2H-indol-2-oni -johdan-  
 naisten valmistamiseksi, joilla on kaava I



(I)

jossa X on N tai CR<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> on C<sub>1-4</sub>-alkyyli tai fenyyli-C<sub>1-6</sub>-alkyyli;

R<sup>2</sup> on fenyyli-C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli tai C<sub>6-12</sub>-polysykloalkyyli;

5 tai R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat yhdessä niiden happiatomien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, etyleenisilta, joka muodostaa 6-atomisen renkaan;

R<sup>3</sup> on vety, C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>1-6</sub>-alkyylioksikarbonyyli, C<sub>1-6</sub>-alkyylioksi, C<sub>1-6</sub>-alkoksikarbonyyli-C<sub>1-6</sub>-alkyyli,  
10 -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> tai -C<sub>1-6</sub>-alkyyli-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>10</sup> ja R<sup>11</sup> valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja C<sub>1-6</sub>-alkyylistä, tai R<sup>10</sup> ja R<sup>11</sup> muodostavat yhdessä sen tyyppien kanssa, johon ne kiinnittyvät, pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan;

15 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: vety, halogeeni, C<sub>1-8</sub>-alkoksi, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyylioksi, hydroksi, C<sub>2-6</sub>-asyylioksi, nitro, NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>1-6</sub>-alkyylikarbonyyli, fenyyli-C<sub>1-6</sub>-alkoksi ja C<sub>6-12</sub>-polysykloalkoksi tai mikä tahansa  
20 yhdistelmästä R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> tai R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup>, joista yhdessä muodostuu -OCH<sub>2</sub>O- tai -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, siten, että kun ne valitaan yhdessä niiden hiilten kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ne muodostavat vastaavassa järjestyksessä 5- tai 6-atomisen renkaan;

25 R<sup>8</sup> ja R<sup>12</sup> valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja C<sub>1-6</sub>-alkyylistä, tai R<sup>8</sup> ja R<sup>12</sup> muodostavat yhdessä sen tyyppiätomien kanssa, johon ne kiinnittyvät, pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan;

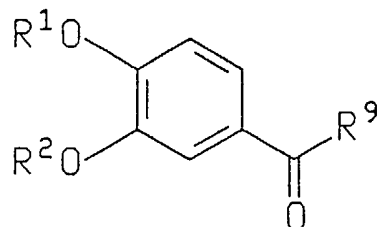
R<sup>9</sup> on vety tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli;

30 katkoviiva kuvaa mahdollista kaksoissidosta; ja aaltoviivat osoittavat, että yhdisteet esiintyvät (E)- ja/tai (Z)-stereoisomeereina, kun katkoviiva on kaksoissidos;

35 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava III

5

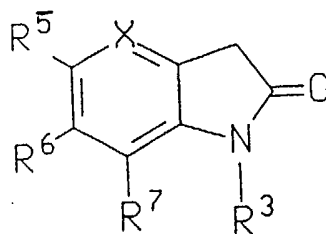


(III)

10

jossa  $R^1$ ,  $R^2$  ja  $R^9$  ovat kuten edellä määriteltiin, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava II

15



(II)

20

jossa  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  ja  $X$  ovat kuten edellä määriteltiin, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa katkoviiva kuvaa kaksoissidosta, ja

25

haluttaessa pelkistetään saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa katkoviiva kuvaa kaksoissidosta, jolloin saadaan vastaava yhdiste, jossa katkoviiva kuvaa yksinkertaista sidosta, tai

30

haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa katkoviiva kuvaa kaksoissidosta ja  $R^3$  on vety, asyloidaan, jolloin saadaan vastaava yhdiste, jossa  $R^3$  on  $C_{1-6}$ -alkoksikarbonyyli, tai

haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa katkoviiva kuvaa kaksoissidosta ja  $R^3$  on vety, alkyloidaan alkoksikarbonyylialkylointiaineella, jolloin saadaan vastaava yhdiste, jossa  $R^3$  on  $C_{1-6}$ -alkoksikarbonyyli- $C_{1-6}$ -alkyyli, ja/tai

haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

5 Tässä käytettävällä termillä "halogeeni" tarkoitetaan, ellei toisin mainita, klooria, fluoria, bromia ja jodia.

Tässä käytettävällä termillä "alkyyli" tarkoitetaan, ellei toisin mainita, tyydyttyneitä yhdenarvoisia hiilivetyradikaaleja, joissa on suoria tai haaroittuneita osia, esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli ja t-butyyli.

10 Termillä "sykloalkyyli" tarkoitetaan, ellei toisin mainita, tyydyttynyttä karbosyklistä radikaalia, esimerkiksi syklopropyyliä, syklobutyyliä, syklopentyyliä tai sykloheksyyliä.

15 Termillä "alkoksi" tarkoitetaan, ellei toisin mainita, O-alkyyli-ryhmiä, joissa "alkyyli" on kuten edellä määriteltiin.

20 Termi "polysykloalkyyli" tarkoittaa tyydyttynyttä karbopolysyklistä radikaalia, kuten norbornyyliä, bisyklo[2.2.2]oktyyliä tai adamantyyliä.

Termi "alkoksikarbonyyli" tarkoittaa alkoksiryhmää (joka määriteltiin edellä), joka on kiinnittynyt karbonyyliosaan.

25 Termi "alkyylioksi" tarkoittaa samaa kuin alkoksi. Termi "sykloalkyylioksi" tarkoittaa O-sykloalkyyli-ryhmiä, joissa sykloalkyyli on kuten edellä määriteltiin.

Termi "asyylioksi" tarkoittaa alkyyliryhmää (joka määriteltiin edellä), joka on kiinnittynyt karbonyyliosaan, joka on sitten kiinnittynyt happeen.

30 Termi "alkyylikarbonyyli" tarkoittaa alkyyliryhmää (joka määriteltiin edellä), joka on kiinnittynyt karbonyyliosaan.

35 Esillä olevan keksinnön mukaisesti saatu edullinen yhdiste on yhdiste, jonka kaava on I, jossa R<sup>1</sup> on metyyli tai etyyli ja R<sup>2</sup> on fenyyli-C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli

tai C<sub>6-12</sub>-polysykloalkyyli; tai R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat yhdessä sen niiden happien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, metyleeni- tai etyleenisilta, joka muodostaa 5- tai 6-atomisen renkaan.

5 Edullisemmassa suoritusmuodossa X on CH tai N, R<sup>1</sup> on metyyli, R<sup>2</sup> on norbornyyli, R<sup>3</sup> on vety, metyyli, etyyli, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONH<sub>2</sub>, metoksi tai -CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>6</sup> on vety, bromi, metoksi tai kloori, ja R<sup>5</sup> on vety, hydroksi, syklopentyylioksi, metoksi, bromi, kloori, amino tai -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, tai R<sup>5</sup> ja  
10 R<sup>6</sup> ovat yhdessä -OCH<sub>2</sub>O-, R<sup>7</sup> on vety ja R<sup>9</sup> on vety tai metyyli.

Erityisiä edullisia esillä olevan keksinnön yhdisteitä ovat:

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
15 fenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-1-etyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-  
indol-2-oni;

20 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-  
indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
25 fenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-1-etyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-  
indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-6-kloori-1,3-dihydro-1-metoksi-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -  
(Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
30 fenyyli]metyleeni]-6-kloori-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-  
indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-5-bromi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-  
indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-bromi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

5 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-syklopentyylioksi-1,3-dihydro-1-etyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

10 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-6-metoksi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni; ja

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-2,3-dihydro-N,N-dimetyyli-2-okso-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-1H-indoli-5-sulfonamidi.

15 Muita esillä olevan keksinnön mukaisesti saatavia yhdisteitä ovat:

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

20 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyyli]-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-hydroksi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

25 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-hydroksi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyyli]-5-hydroksi-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni;

30 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-2,3-dihydro-2-okso-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-1H-indoli-1-karboksyylihappo, etyyliesteri;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

5 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-2,3-dihydro-2-okso-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-1H-indoli-1-karboksyylhappo, etyyliesteri;

5-asetyylioksi-3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksifenylyli]metyleeni]-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

10 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-kloori-1,3-dihydro-1-metoksi-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

15 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-syklopentylioksi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-syklopentylioksi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

20 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-6-kloori-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

(Z)-3-[(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-6-yyli)metyleeni]-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni;

25 3-[(3,4-dimetoksifenylyli)metyleeni]-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

(E)-3-[(2,3-dihydro-1,4-bentsodioksin-6-yyli)metyleeni]-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni;

(E)-3-(1,3-bentsodioksol-5-yyylimetyleeni)-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni;

30 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksifenylyli]metyleeni]-5-bromi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

35 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksifenylyli]metyleeni]-5-syklopentylioksi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-bromi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -(Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

5 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-kloori-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-oni;

(E)-1,3-dihydro-3-[[4-metoksi-3-(4-fenylylibutoksi)fenylyli]metyleeni]-2H-indol-2-oni;

10 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -(E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -(E),4 $\alpha$ ]-2H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-oni;

15 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5,7-dinitro-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

20 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-nitro-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-nitro-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

25 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5,6-dimetoksi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5,6-dimetoksi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

30 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-nitro-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -(E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

35 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenylyli]metyleeni]-5-hydroksi-1,3-dihydro-1-etyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -(Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5,7-dinitro-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (E), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

5 5-amino-3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksifenyyli]metyyli]-1,3-dihydro-1-metyyli-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-syklopentylioksi-1,3-dihydro-1-etyyli-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

10 5-amino-3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksifenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

15 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (E), 4 $\alpha$ ]-2H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-6-metoksi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

20 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-metoksi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (E), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-metoksi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

25 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-6-metoksi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (Z), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

30 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (E), 4 $\alpha$ ]-2H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-kloori-2,3-dihydro-2-okso-[1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ (E), 4 $\alpha$ ]-1H-indoli-karboksiamidi;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-5-kloori-2,3-dihydro-2-okso-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),-  
4 $\alpha$ ]-1H-indoli-karboksiamidi;

5 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-5-nitro-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -  
(E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

5-asetyyli-3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-  
metoksifenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -  
(E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

10 5-asetyyli-3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-  
metoksifenyyli]metyleeni]-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -  
(Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

(E)-3-[(3,4-dimetoksifenyyli)metyleeni]-2,3-dihyd-  
ro-2-okso-1H-indoli-1-etikkahappo, etyyliesteri;

15 (Z)-3-[(3,4-dimetoksifenyyli)metyleeni]-2,3-dihyd-  
ro-2-okso-1H-indoli-1-etikkahappo, etyyliesteri;

(E)-bromi-3-[(3,4-dimetoksifenyyli)metyleeni]-2,3-  
dihydro-2-okso-1H-indoli-1-etikkahappo, etyyliesteri;

20 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-2,3-dihydro-N,N-dimetyyli-2-okso-[1 $\alpha$ ,  
2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-1H-indoli-5-sulfonamidi;

(Z)-7-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metok-  
sifenyyli]metyleeni]-2,3-dihydro-6-okso-5H-1,3-diokso-  
lo[4,5-f]indoli-5-karboksiamidi;

25 (E)-7-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metok-  
sifenyyli]metyleeni]-2,3-dihydro-6-okso-5H-1,3-diokso-  
lo[4,5-f]indoli-5-karboksiamidi;

30 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-5-metyyli-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-  
indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-1,5-dimetyyli-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4-  
 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-metyyli-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

5 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

10 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni; ja

15 3-[1-[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]etylideeni]-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni.

Tässä kuvataan farmaseuttista koostumusta, jolla hoidetaan tiloja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: hankittu immuunipuutosyndrome ("AIDS"), astma, nivelreuma, nivelrikko, keuhkoputkentulehdus, krooninen ilmasteiden ahtaumasairaus, psoriaasi, allerginen nuha, atooppinen ihotulehdus, shokki sekä muut tulehdussairaudet nisäkkäissä, ihminen mukaan lukien, ja se käsittää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa määrän, joka on tehokas hoidettaessa tällaista tilaa, sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Tässä kuvataan myös menetelmää, jolla hoidetaan tilaa, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: AIDS, astma, nivelreuma, nivelrikko, keuhkoputkentulehdus, kroonien ilmasteiden ahtaumasairaus, psoriaasi, allerginen nuha, atooppinen ihotulehdus, shokki ja muut tulehdussairaudet nisäkkäissä, ihminen mukaan lukien, ja menetelmässä annetaan mainitulle nisäkkäälle kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa määrää, joka on tehokas hoidettaessa tällaista tilaa.

Tässä kuvataan myös farmaseuttista koostumusta, jolla estetään fosfodiesterasityypin IV vaikutuksia nisäkkäissä, ihminen mukaan lukien, ja se käsittää fosfodiesterasityypin IV estävän määrän kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Tässä kuvataan myös menetelmää fosfodiesterasityypin IV vaikutusten estämiseksi nisäkkäissä, ihminen mukaan lukien. Menetelmässä mainitulle nisäkkäälle annetaan fosfodiesterasityypin IV estävä määrä kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Tässä kuvataan myös farmaseuttista koostumusta, jolla hoidetaan tiloja, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: AIDS, astma, nivelreuma, nivelrikko, keuhkoputkentulehdus, kroonien ilmäteiden ahtaumasairaus, psoriaasi, allerginen nuha, atooppinen ihotulehdus, shokki ja muut tulehdussairaudet nisäkkäissä, ihminen mukaan lukien, ja se käsittää kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa määrän, joka on tehokas estettäessä fosfodiesterasityypin IV toiminta, sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

Tässä kuvataan menetelmää, jolla hoidetaan tilaa, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: AIDS, astma, nivelreuma, nivelrikko, keuhkoputkentulehdus, kroonien ilmäteiden ahtaumasairaus, psoriaasi, allerginen nuha, atooppinen ihotulehdus, shokki ja muut tulehdussairaudet nisäkkäissä, ihminen mukaan lukien, ja siinä mainitulle nisäkkäälle annetaan kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa määrän, joka on tehokas estettäessä fosfodiesterasityypin IV toiminta.

Tässä kuvataan myös farmaseuttista koostumusta, jolla hoidetaan häiriöitä nisäkkäissä, ihminen mukaan lukien, ja hoito suoritetaan tai sitä helpotetaan estämällä fosfodiesterasityypin IV toiminta, ja se käsittää kaavan

I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa määrän, joka on tehokas hoidettaessa tällaista häiriötä, sekä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

5 Tässä kuvataan menetelmää hoitaa häiriötä nisäk-  
käässä, ihminen mukaan lukien, ja hoito suoritetaan tai  
sitä helpotetaan estämällä fosfodiesteraasityypin IV toi-  
minta, ja menetelmässä mainitulle nisäkkäälle annetaan  
10 kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hy-  
väksyttävää suolaa määrän, joka on tehokas hoidettaessa  
tällaista häiriötä.

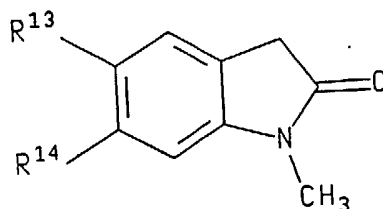
Joissakin esillä olevan keksinnön mukaisesti saa-  
duissa yhdisteissä on kiraalisia keskuksia ja siten ne  
voivat esiintyä eri enantiomeerimuodoissa. Esimerkiksi,  
15 kun katkoviiva kuvaa yksinkertaista sidosta ja  $R^9$  ei ole  
vety, yhdiste voi esiintyä ainakin neljässä enantiomeeri-  
muodossa. Jotkut esillä olevan keksinnön mukaisesti saa-  
duista yhdisteistä voivat myös esiintyä eri paikkaisomee-  
rimuodoissa. Esimerkiksi, kun katkoviiva kuvaa kaksoissi-  
20 dosta, sekä E- että Z- isomeeri voidaan eristää. Keksintö  
koskee menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden kaikkien  
optisten isomeerien, kaikkien stereoisomeerien ja kaikkien  
paikkaisomeerien sekä niiden seosten valmistamiseksi.

Edellä oleva kaava I käsittää yhdisteitä, jotka  
25 ovat samanlaisia kuin kuvatut yhdisteet, mutta yksi tai  
useampi vety- tai hiiliatomi voidaan korvata niiden radio-  
aktiivisilla isotoopeilla. Tällaiset radioaktiivisesti  
merkatut yhdisteet ovat käyttökelpoisia tutkimus- ja diag-  
nosointivälineinä metaboliatutkimuksissa, farmakokineetti-  
30 sissä tutkimuksissa ja sitoutumiskokeissa. Erityisiä käyt-  
tösovelluksia tutkimustyössä ovat radioligandisitoutumis-  
kokeet, autoradiografiatutkimukset sekä in vivo -sitoutu-  
miskokeet, ja erityisiä käyttösovelluksia diagnostiikassa  
ovat kokeet, joissa tutkitaan fosfodiesteraasityypin IV in  
35 vivo sitoutumisen selektiivistä estoa asianosaisiin kudok-

siin astmassa, esim. puolustujärjestelmän tai tulehdus-  
tyyppiset solut, jotka ovat suoraan tai epäsuorasti mukana  
tulehduksessa, ja vastaavissa tapauksissa.

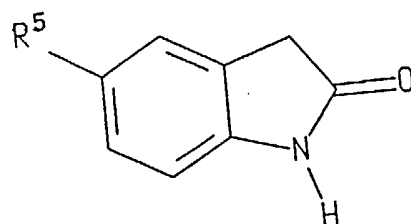
Tähän keksintöön kuuluvat myös menetelmät kaavan I  
5 mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suo-  
lojen valmistamiseksi, kun happamia tai emäksisiä funktio-  
naalisia ryhmiä on mukana substituentteina. Farmaseutti-  
sesti hyväksyttäviä suoloja ovat suolat, jotka on muodos-  
tettu hapoista, jotka muodostavat myrkyttömiä happosuolo-  
10 ja, esimerkiksi hydrokloridi-, hydrobromidi-, sulfaatti-,  
bisulfaatti-, fosfaatti-, happofosfaatti-, asetaatti-,  
sitraatti-, fumaraatti-, glukonaatti-, laktaatti-, male-  
aatti-, sukkinaatti-, tartraatti-, metaanisulfonaatti-,  
bentseenisulfonaatti-, tolueenisulfonaatti- ja formaat-  
15 tisuolat. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationisuoloja  
ovat myrkyttömät suolat, jotka perustuvat alkali- tai maa-  
alkalimetalleihin, esimerkiksi natrium, litium, kalium,  
kalsium ja magnesium, kuin myös myrkyttömät ammonium-,  
kvaternaariset ammonium- ja amiinikationit, esimerkiksi  
20 ammonium, tetrametyyliammonium, metyyliamiini, dimetyy-  
liamiini, trimetyyliamiini, etyyliamiini, dietyyliamiini,  
trietyyliamiini, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini, N-me-  
tyyliyglukamiini, meglumiini, etanoliamiini ja die-  
tanoliamiini.

25 Tässä kuvataan myös seuraavia välituotteita, joita  
käytetään valmistettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä:



(IV)

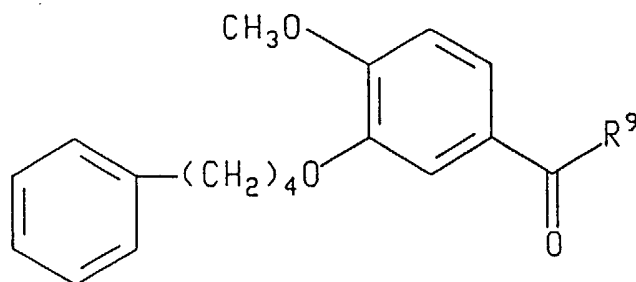
35 jossa R<sup>13</sup> ja R<sup>14</sup> valitaan toisistaan riippumatta ve-  
dystä ja metoksista;



(V)

5

jossa R<sup>5</sup> on SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>;

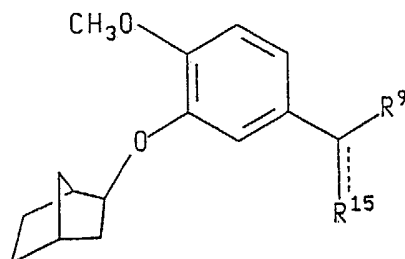


(VI)

10

15

jossa R<sup>9</sup> on vety tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli; ja



(VII)

20

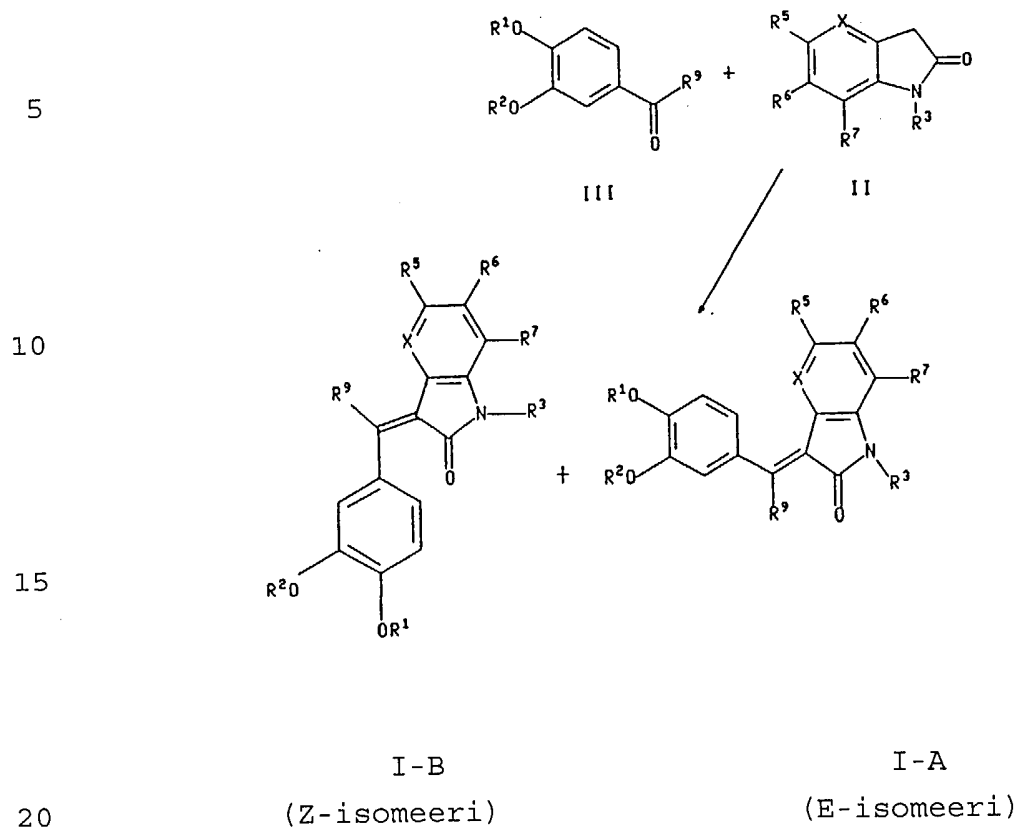
jossa R<sup>9</sup> on vety tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli, R<sup>15</sup> on happi tai hydroksi ja katkoviiva kuvaa kaksoissidosta, kun R<sup>15</sup> on happi.

25

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavissa reaktionkulkukaavioissa ja selitysosassa kuvatuilla tavoilla. Ellei toisin mainita, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, katkoviivat ja aaltoviivat reaktionkulkukaavioissa ja niitä seuraavassa selitysosassa ovat kuten edellä määritettiin.

30

## Kaavio 1



25

30

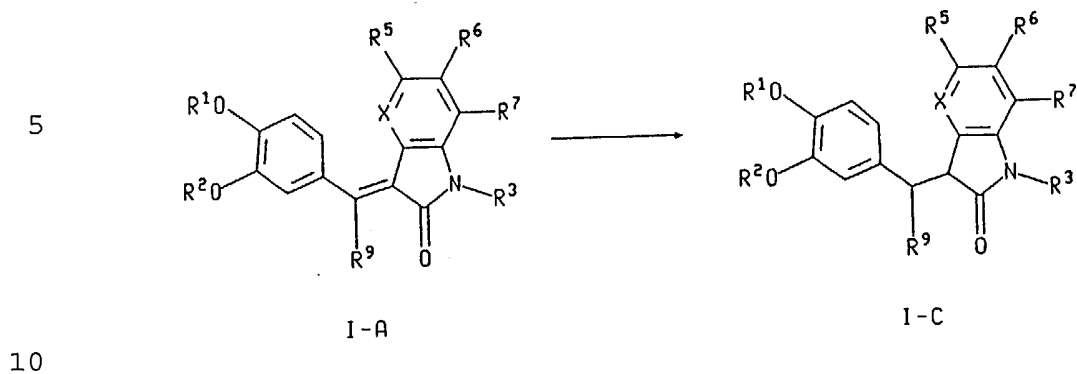
35

Reaktionkulkukaavioon 1 viitaten, esillä olevan keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet, joissa katkoviiva kuvaa kaksoissidosta (kaavat I-A ja I-B), voidaan valmistaa aldolikondensaatioreaktiolla, käyttäen asiantuntijoiden tuntemia olosuhteita. Siten kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, edullisesti inertissä atmosfäärissä, reaktioinertissä liuottimessa, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, butanolissa, isopropanolissa, asetonissa, eetterissä, kloroformissa, metyleenikloridissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa tai dimetoksietaanissa. Tähän seokseen lisätään emästä, kuten pyrrolidiinia, piperidiinia, dietyyliamiinia, trietyyliamiinia, Hunigin emästä, natriumhydroksidin

vesiliuosta, bariumhydroksidia, aluminium-t-butoksidia, natriumetoksidia, kaliumhydroksidia, morfoliinia, metyyllitiumia, butyyllitiumia, natriumhydridiä tai pyridiiniä. Käytettävä emäs riippuu jonkin verran käytettävästä liuotimesta. Reaktioseosta sekoitetaan 2 - 72 tuntia lämpötilassa, joka on 0 - 140 °C. Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on I-A (E-isomeeri) ja I-B (Z-isomeeri), eristetään alan asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä.

10 Yhdisteet, joiden kaava on I-A, jossa  $R^3 = \text{vety}$ , voidaan alkyloida, jolloin muodostuu yhdisteitä, joiden kaava on I-A, jossa  $R^3 = C_{1-6}$ -alkyyli, käyttäen asiantuntijoiden hyvin tuntemia menetelmiä. Reaktio-olosuhteet voidaan suorittaa myös yhdisteille, joiden kaava on I-B, jossa  $R^3 = \text{vety}$ , ja yhdisteille, joiden kaava on II, jossa  $R^3 = \text{vety}$ , vastaavien muutosreaktioiden aikaan saamiseksi (ja jotta saadaan, muiden yhdisteiden ohella, yhdisteitä, joiden kaava on IV). Siten yhdiste, jonka kaava on I-A, jossa  $R^3$  on vety, voidaan yhdistää emäksen, kuten kaliumkarbonaatin, natriumhydridin, natriumkarbonaatin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, kalium-t-butoksidin, butyyllitiumin ja kaliumfluoridin kanssa. Lähtöaineen, oksindolin, ja emäksen moolisuhde on edullisesti noin 1,0 - 0,5. Nämä yhdisteet voidaan yhdistää sopivassa liuottimessa, kuten asetonissa, kloroformissa, metyleenikloridissa, dimetyyliformamidissa, etanolissa, butanolissa, isopropanolissa, dimetyylisulfoksidissa tai kahden tai useamman edellä mainitun liuottimen seoksessa. Tähän seokseen voidaan lisätä alkylointiainetta, kuten alkyylihalogenidia tai alkyylisulfaattia. Reaktiota voidaan sekoittaa noin 2 - 72 tuntia lämpötilassa, joka on 0 - 100 °C. Lisäagenssejä, kuten faasinsiirtokatalyyttejä, voidaan lisätä. Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on I-A, voidaan eristää asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä.

Kaavio 2



Viitaten reaktionkulkukaavioon 2, esillä olevan keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet, joissa katkoviiva kaavassa I kuvaa yksinkertaista sidosta (kaava I-C), voidaan valmistaa hydrausreaktiolla, käyttäen asiantuntijoiden tuntemia reaktio-olosuhteita. Nämä reaktio-olosuhteet voidaan suorittaa myös yhdisteille, joiden kaava on I-B, vastaavien muutosten aikaan saamiseksi. Siten yhdiste, jonka kaava on I-A, voidaan liuottaa liuottimeen, kuten etyyliasetaattiin, tetrahydrofuraaniin, metanoliin, etanoliin, butanoliin, isopropanoliin, eetteriin, dioksaaniin, kloroformiin, metyleenikloridiin, dimetoksietaaniin tai näiden yhdistelmään. Seokseen voidaan lisätä katalyyttiä, kuten palladiumia, rodiumia, Raney-nikkelä, platinaa, platinaoksidia, palladiumhydroksidia, nikkeliboridia, ruteniumia, sinkkioksidia, klooritris(trifenyylylifosfiini)rodiumia (Wilkinsonin katalyytti) tai pentasyanokobaltaatti(II):a ja ravistella vetyatmosfäärissä noin 2 - 72 tuntia, paineessa, joka on noin ilmanpaineesta 100 atm:iin, lämpötilassa, joka on 0 - 250 °C. Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on I-C, voidaan eristää asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä. Muita mahdollisia pelkistimiä tämän muutoksen aikaan saamiseksi voidaan käyttää, kuten natriumia, litiumia, kromi-  
 35 ionia, sinkki-natriumhydrofosfaattia ja palladiumia, trif-

luorietikkahappoa ja trietyylisilaania, hydratsiinia ja hapetinta asiantuntijoiden hyvin tuntemissa reaktio-olosuhteissa.

Yhdisteet, joiden kaava on I-A, jossa  $R^3 =$  vety, voidaan myös asyloida yhdisteiksi, joiden kaava on I-A, jossa  $R^3 = C_{1-6}$ -alkoksykarbonyyli, käyttäen asiantuntijoiden hyvin tuntemia reaktio-olosuhteita. Näitä reaktio-olosuhteita voidaan myös soveltaa yhdisteille, joiden kaava on I-B, jossa  $R^3 =$  vety, ja yhdisteille, joiden kaava on II, jossa  $R^3 =$  vety, vastaavien muutosten aikaan saamiseksi. Siten yhdiste, jonka kaava on I-A, jossa  $R^3 =$  vety, voidaan yhdistää sopivan asylointiaineen (kuten etyylikloroformaan) kanssa. Nestemäisten asylointiaineiden tapauksessa tätä reagenssia voidaan käyttää myös liuottimena reaktiolle. Jos asylointiaine ei kuitenkaan ole nestemäistä, reaktioon sopivia liuottimia ovat dimetyyliformamidi, etanoli, butanoli, isopropanoli, dimetyylisulfoksidi, kloroformi tai metyleenikloridi. Reaktioseokseen lisätään sitten emästä; sopivia emäksiä ovat, mutta eivät rajoitu näihin, kaliumkarbonaatti, natriumhydridi, natriumkarbonaatti, natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalium-t-butoksidi, butyyllitium, kaliumfluoridi ja natrium. Myös faasinsiirtokatalyyttejä voidaan tarvittaessa lisätä. Reaktiota voidaan sitten sekoittaa lämpötilassa, joka on 0 - 150 °C, noin 3 - 72 tuntia. Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on I-A, voidaan eristää asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä.

Yhdisteet, joiden kaava on I-A, jossa  $R^4$ ,  $R^5$  ja  $R^6$  ja/tai  $R^7 =$  hydroksi, voidaan myös asyloida, jolloin muodostuu yhdisteitä, joiden kaava on I-A, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7 = C_{2-6}$ -asyylioksi, käyttäen asiantuntijoiden hyvin tuntemia reaktio-olosuhteita. Näitä reaktio-olosuhteita voidaan soveltaa myös yhdisteille, joiden kaava on I-B, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7 =$  hydroksi, ja yhdisteille, joiden kaava on II, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7 =$  hydroksi, vas-

taavien muutosten aikaan saamiseksi. Siten yhdiste, jonka kaava on I-A, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  = hydroksi, voidaan yhdistää emäksen, kuten natriumhydroksidin vesiliuoksen, piperidiinin, dietyyliamiinin, trietyyliamiinin, Hunigin emäksen, bariumhydroksidin, aluminium-t-butoksidin, natriumetoksidin, kaliumhydroksidin, morfoliinin, metyyllilitiumin, butyyllilitiumin, natriumhydridin, pyridiinin, elohopeaoksidin tai kaliumkarbonaatin kanssa liuottimessa, kuten vedessä, metanolissa, etanolissa, butanolissa, isopropanolissa, asetonissa, eetterissä, dioksaanissa, kloroformissa, metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, dimetoksietaanissa, dimetyylisulfoksidissa, dimetyyliformamidissa tai kahden tai useamman edellä olevan liuottimen seoksessa, riippuen valitusta emäksestä. Syntyntä seosta voidaan sekoittaa lämpötilassa, joka on 0 - 150 °C. Tähän seokseen voidaan sitten lisätä asylointiainetta, kuten asyylianhydridiä tai asyylihalogenidia. Reaktiota voidaan sekoittaa noin puolesta tunnista noin 72 tuntiin. Tarvittaessa voidaan lisätä faasinsiirtokatalyyttiä. Kun reaktio on päättynyt, kaavan I-A mukaiset yhdisteet voidaan eristää asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä.

Yhdisteet, joiden kaava on I-A, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  = hydroksi, voidaan myös alkyloida, jolloin muodostuu yhdisteitä, joiden kaava on I-A, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  =  $C_{1-8}$ -alkoksi,  $C_{3-7}$ -sykloalkoksi, fenyyl-C<sub>1-6</sub>-alkoksi tai  $C_{6-12}$ -polysykloalkoksi, käyttäen asiantuntijoiden hyvin tuntemia reaktio-olosuhteita. Näitä reaktio-olosuhteita voidaan soveltaa myös yhdisteille, joiden kaava on I-B, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  = hydroksi, sekä yhdisteille, joiden kaava on II, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  = hydroksi, kuin myös yhdisteille, joiden kaava on III, jossa  $R^1$  ja/tai  $R^2$  = hydroksi, vastaavien muutosten aikaan saamiseksi (ja jotta saadaan, muiden yhdisteiden ohella, kaavan VI mukaisia yhdisteitä). Siten yhdiste, jonka kaava on I-A, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  = hydroksi, voidaan liuottaa rea-

ktioinerttiin liuottimeen, kuten asetoniin, eetteriin, kloroformiin, metyleenikloridiin, dioksaaniin, tetrahydrofuraaniin, dimetoksietaaniin, dimetyylisulfoksidiin, dime-  
5 tyyliformamidiin tai kahden tai useamman edellä mainitun liuottimen seokseen. Tähän seokseen lisätään emästä, kuten natriumhydroksidin vesiliuosta, bariumhydroksidia, alu-  
minium-t-butoksidia, natriummetoksidia, natriumetoksidia, kaliumhydroksidia, kaliumkarbonaattia, metyyllilitiumia, butyyllilitiumia, natriumhydridiä, hopeaoksidia, kalium-  
10 fluoridia tai tetraetyyliammoniumfluoridia. Emäksen valinta riippuu jonkin verran valitusta liuottimesta. Reaktioseosta voidaan sekoittaa noin puolesta tunnista kolmeen tuntia, lämpötilassa, joka on  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :n ja huoneenlämpötilan välillä. Alkoksidin muodostumisen jälkeen lisätään  
15 alkylointiainetta, kuten alkyylihalogenidia tai alkyylisulfaattia. Voidaan lisätä lisäreagensseja, kuten heksametyylifosforamidia, kaliumjodidia, natriumjodidia tai faasinsiirtokatalyyttejä. Reaktioseosta sekoitetaan sitten  
20 1 - 24 tuntia lämpötilassa, joka on  $-20 - 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on I-A, voidaan eristää asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä.

Vaihtoehtoisesti tämä muutosreaktio voidaan suorittaa seuraavissa reaktio-olosuhteissa. Yhdiste, jonka kaava on I-A, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  = hydroksi, voidaan  
25 liuottaa reaktioinerttiin liuottimeen, kuten eetteriin, kloroformiin, metyleenikloridiin, dioksaaniin, tetrahydrofuraaniin, dimetoksietaaniin, dimetyylisulfoksidiin, dime-  
tyyliformamidiin tai kahden tai useamman edellä mainitun liuottimen seoksiin. Alkylointi suoritetaan sitten käyttäen  
30 alkylointiainetta, kuten alkyylialkoholia, yhdistelmänä triaryylifosfiinin tai trialkyylifosfiinin ja dialkyylisodikarboksylaatin kanssa. Reaktioseosta voidaan sekoittaa noin 2 - 150 tuntia lämpötilassa, joka on  $0 - 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on I-A, voi-

daan eristää asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä.

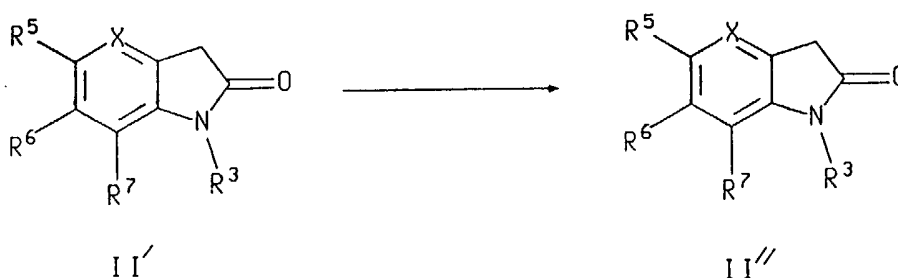
Yhdisteet, joiden kaava on I-A, jossa  $R^3 = \text{vety}$ , voidaan myös alkyloida, jolloin muodostuu yhdisteit<sup>ä</sup>, joiden kaava on I-A, jossa  $R^3 = C_{1-6}$ -alkoksikarbonyyli- $C_{1-6}$ -alkyyli, käyttäen asiantuntijoiden hyvin tuntemia reaktio-olosuhteita. Näitä reaktio-olosuhteita voidaan soveltaa myös yhdisteille, joiden kaava on I-B, jossa  $R^3 = \text{vety}$ , ja yhdisteille, joiden kaava on II, jossa  $R^3 = \text{vety}$ , vastavien muutosten aikaan saamiseksi. Siten yhdiste, jonka kaava on I-A, jossa  $R^3$  on vety, voidaan liuottaa alkoksikarbonyyli-alkylointiaineen, kuten etyyliklooriasetaatin kanssa liuottimeen, kuten dimetyyliformamidiin, asetoniin, eetteriin, kloroformiin, metyleenikloridiin, dioksaaniin, tetrahydrofuraaniin, dimetoksietaaniin, dimetyylisulfoksiidiin tai kahden tai useamman edellä olevan liuottimen seokseen. Reaktio voidaan jäähdyttää, ja sitten lisätään emästä, kuten natriumhydridiä, natriumhydroksidin vesiliuosta, bariumhydroksidia, aluminium-t-butoksidia, natriummetoksidia, natriumetoksidia, kaliumhydroksidia, kaliumkarbonaattia, metyyllilitiumia, butyyllilitiumia, hopeaoksidia, kaliumfluoridia tai tetraetyyliammoniumfluoridia. Reaktiota voidaan sitten sekoittaa noin 10 minuutista 72 tuntiin lämpötilassa, joka on  $-20 - 150\text{ }^\circ\text{C}$ . Voidaan lisätä lisäreagensseja, kuten heksametyylifosforamidia, kaliumjodidia tai natriumjodidia. Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on I-A, voidaan eristää asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä.

Yhdisteet, joiden kaava on I-A, jossa  $R^4, R^5, R^6$  ja/tai  $R^7 = \text{nitro}$ , voidaan myös pelkistää, jolloin muodostuu yhdisteit<sup>ä</sup>, joiden kaava on I-A, jossa  $R^4, R^5, R^6$  ja/tai  $R^7 = \text{amino}$ , käyttäen asiantuntijoiden hyvin tuntemia reaktio-olosuhteita. Näitä reaktio-olosuhteita voidaan soveltaa myös yhdisteille, joiden kaava on I-B, jossa  $R^4, R^5, R^6$  ja/tai  $R^7 = \text{nitro}$ , sekä yhdisteille, joiden kaava on II,

jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  = nitro, vastaavien muutosten aikaan saamiseksi. Siten yhdiste, jonka kaava on I-A, jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  = nitro, voidaan yhdistää pelkistimen kanssa liuottimessa, kuten vedessä, metanolissa, 5 etanolissa, butanolissa, isopropanolissa, asetonissa, eetterissä, dioksaanissa, kloroformissa, metyleenikloridissa, tetrahydrofuraanissa, dimetoksietaanissa, dimetyylisulfoksidissa, dimetyyliformamidissa tai kahden tai useamman edellä olevan liuottimen seoksessa. Esimerkkeinä pelkistimistä ovat rautajauhe, sinkki, tina, vetykloridi, etikkahappo, muurahaishappo, rikkihappo, katalyyttinen hyd- 10 raus, titaanitrikloridi, natriumsulfaatti, ammoniumsulfidi, polysulfidit, natriumdihydro(tritio)boraatti, natriumboorihydridi nikkelikloridin tai kobolttikloridin kanssa, tai hydratsiini katalyyttin (esim. palladioidun hiilen) 15 kanssa. Seosta voidaan sekoittaa lämpötilassa, joka on 0 - 200 °C, noin puolesta tunnista 72 tuntiin. Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on I-A, eristetään asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä.

20 Reaktionkulkukaavioissa 3 ja 4 valaistaan esillä olevan keksinnön mukaisen menetelmän välituotteiden valmistusta.

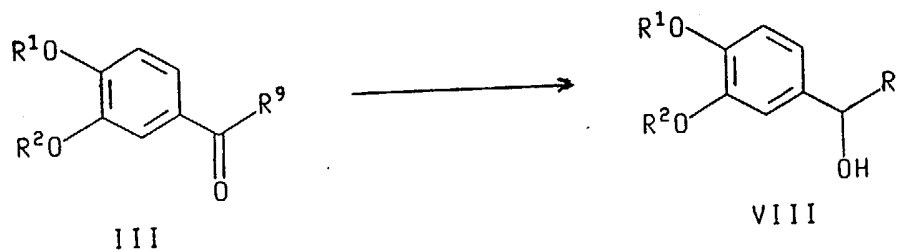
25 **Kaavio 3**



35 Viitaten reaktionkulkukaavioon 3, yhdisteet, joiden kaava on II', jossa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7$  = vety, voidaan

myös alkyloida, asyloida tai sulfonyloida, jolloin muodostuu yhdisteitä, joiden kaava on II'', jossa R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja/tai R<sup>7</sup> = C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>1-6</sub>-alkyylikarbonyyli tai SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup> (joista kaavan V mukaiset yhdisteet ovat esimerkki), käyttäen asiantuntijoiden hyvin tuntemia reaktio-olosuhteita. Siten suspensioon, jossa on Lewisin happoa, kuten aluminiumkloridia, booritrifluoridia, sinkkikloridia, galliumkloridia, ferrikloridia tai tinakloridia liuottimessa, kuten hiilidisulfidissa, asetonissa, eetterissä, kloroformissa, metyleenikloridissa, dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, dimetoksietaanissa, nitrobenseenissä, etikkahapossa tai kahden tai useamman edellä mainitun liuottimen seoksessa, lisättiin alkyylihalogenidia, kuten etyylikloridia, asyylihalogenidia, kuten asetyylikloridia tai substituoitua sulfuryylihalogenidia, kuten dimetyylisulfamoyylikloridia. Tämän jälkeen lisättiin kaavan II' mukainen yhdiste, jossa R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja/tai R<sup>7</sup> = vety. Reaktiota voidaan sekoittaa lämpötilassa, joka on 0 - 250 °C, 2 - 72 tuntia. Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on II'', voidaan eristää asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä. Näitä kaavan II' mukaisia yhdisteitä on yleensä kaupallisesti saatavissa tai ne ovat tuttuja alan asiantuntijoille.

Kaavio 4



Viitaten reaktionkulkukaavioon 4, yhdisteet, joiden kaava on III, jossa R<sup>9</sup> = vety, voidaan saattaa reagoimaan,

jolloin muodostuu yhdisteitä, joiden kaava on VIII, jossa  $R^9 = C_{1-6}$ -alkyyli (joista kaavan VII mukaiset yhdisteet ovat esimerkki), käyttäen alan asiantuntijoiden tuntemia reaktio-olosuhteita. Siten yhdiste, jonka kaava on III, jossa  $R^9$  on H, voidaan liuottaa liuottimeen, kuten eetteriin, dioksaaniin, tetrahydrofuraaniin, dimetoksietaaniin, heksaaniin, pentaaniin tai kahden tai useamman edellä mainitun liuottimen seokseen. Reaktioseos voidaan jäähdyttää lämpötilaan, joka on  $-100 - 20$  °C, ja sitten voidaan lisätä sopivaa metallo-orgaanista reagenssia, kuten organomagnesiumhalogenidia, organolitiumia, organokupraattia, organosinkkiä, organotitaniumia, organozirkoniumia tai organomangaania. Myös muita lisäaineita voidaan käyttää hyväksi, kuten heksametyylifosforiamidia, N,N,N',N'-tetrametyleenidiamiinia, aminoalkoholia, titaniumhalogenidia, zirkoniumhalogenidia, dibromietaania, jodia tai näiden yhdistelmiä. Reaktiota voidaan sekoittaa noin puolesta tunnista 150 tuntiin lämpötilassa, joka on  $0 - 150$  °C. Kun reaktio on päättynyt, yhdisteet, joiden kaava on VII, voidaan eristää asiantuntijoiden hyvin tuntemilla menetelmillä. Yhdisteet, joiden kaava on III, ovat yleensä kaupallisesti saatavissa tai asiantuntijoiden tuntemia yhdisteitä.

Yhdisteet, joiden kaava on VIII, jossa  $R^9 = C_{1-6}$ -alkyyli, voidaan hapettaa, jolloin muodostuu yhdisteitä, joiden kaava on III, jossa  $R^9 = C_{1-6}$ -alkyyli, käyttäen asiantuntijoiden hyvin tuntemia reaktio-olosuhteita. Siten yhdiste, jonka kaava on VIII, voidaan yhdistää liuottimen, kuten veden, asetonin, etikkahapon, trifluorietikkahapon, dimetyyliformamidin, dimetyylisulfoksidin, eetterin, dioksaanin, tetrahydrofuraanin, dimetoksietaanin, heksaanin, pentaanin, pyridiinin, kloroformin, metyleenikloridin, bentseenin tai kahden tai useamman edellä mainitun liuottimen seoksen kanssa, ja seos voidaan sitten jäähdyttää lämpötilaan, joka on  $-20 - 15$  °C. Sitten voidaan lisätä hapetinta, kuten happodikromaattia, kaliumpermanganaattia,

bromia, mangaanidioksidia, ruteniumtetroksidia, Jonesin reagenssia (kromihappo ja rikkihappo vedessä), Collinsin reagenssia (dipyridiinikromi(IV)oksidi), pyridiniumkloori-kromaattia, pyridiniumdikromaattia, natriumhypokloriittia, 5 dimetyylisulfoksidia, tetrapropyyliammoniumperrutenaattia, ceriumammoniumnitraattia, hopeakarbonaattia, vetyperoksidia, Fremyn suolaa, m-klooriperbentsoehappoa, aluminium-t-butoksidia, N-halogeenisukkinimidiä, disykloheksyylikarbo-  
10 di-imidiä tai kromitrioksidia. Seoksen voidaan antaa sit-  
ten lämmetä noin huoneenlämpötilaan ja sitten sitä voidaan sekoittaa noin puolesta tunnista 150 tuntiin. Muita lisä-  
aineita voidaan käyttää hyväksi, kuten heksametyylifosfo-  
riamidia, faasinsiirtokatalyyttejä tai tetrabutyyliam-  
moniumjodidia. Kun reaktio on päättynyt, kaavan III mukai-  
15 set yhdisteet voidaan eristää asiantuntijoiden hyvin tun-  
temilla menetelmillä.

Muiden esillä olevan keksinnön mukaisesti saatujen yhdisteiden, joita ei erityisesti ole kuvattu edellä ole-  
vassa kokeellisessa osassa, valmistus voidaan suorittaa  
20 siten, että käytetään edellä olevien reaktioiden yhdistel-  
miä, mikä on alan asiantuntijoille selvää.

Kussakin edellä kuvatussa tai valaistussa reaktios-  
sa paine ei ole kriittisen tarkka, ellei toisin mainita.  
Paineet, jotka ovat noin 0,5 - 5 atmosfääriä, ovat ylei-  
25 sesti hyväksyttäviä, ja ilmanpaine, se on noin 1 atm, on  
edullinen helppoutensa vuoksi.

Uudet kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden far-  
maseuttisesti hyväksyttävät suolat (tästä eteenpäin yhtei-  
sesti "esillä olevan keksinnön mukaisesti saadut vaikutta-  
30 vat yhdisteet") ovat käyttökelpoisia fosfodiesterasityy-  
pin IV selektiivisinä estäjinä, toisin sanoen niillä on  
kyky estää fosfodiesterasityypin IV vaikutuksia nisäk-  
käissä ja siten ne voivat toimia terapeuttisina aineina  
hoidettaessa edellä mainittuja häiriöitä ja sairauksia  
35 niistä kärsivissä nisäkkäissä.

Ne esillä olevan keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet, jotka ovat luonteeltaan emäksiä (kuten kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  ja/tai  $R^7 = NR^8R^{12}$ ) voivat muodostaa paljon erilaisia suoloja erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa. Vaikka tällaisten suolojen tulee olla farmaseuttisesti hyväksyttäviä, jotta niitä voidaan antaa eläimille, usein on toivottavaa käytännössä aluksi eristää esillä olevan keksinnön mukaisesti saatu yhdiste reaktioseoksesta farmaseuttisesti ei-hyväksyttävänä suolana ja sitten yksinkertaisesti muuttaa viimeksi mainittu suola takaisin vapaaksi emäsyhdisteeksi käsittelemällä emäksisen reagenssin kanssa, ja tämän jälkeen muuttaa viimeksi mainittu vapaa emäsmuoto farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi. Tämän keksinnön mukaisesti saatujen emäksisten yhdisteiden happoadditiosuolat valmistetaan helposti käsittelemällä emäksistä yhdistettä suurin piirtein yhtä suurella määrällä valittua mineraali- tai orgaanista happoa vesiliuotinväliaineessa tai sopivassa orgaanisessa liuottimessa, kuten metanolissa tai etanolissa. Kun liuotin on haihdutettu varovasti, haluttu kiinteä suola saadaan helposti. Tämän keksinnön mukaisesti saatujen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat, mutta eivät rajoitu näihin, suolat, jotka on muodostettu kloorivetyhapon (HCl), bromivetyhapon (HBr), typpihapon ( $HNO_3$ ), rikkihapon ( $H_2SO_4$ ), fosforihapon ( $H_3PO_4$ ), metaanisulfonihapon ( $CH_3SO_3H$ ), tolueenisulfonihapon ( $p-CH_3C_6H_4SO_3H$ ), etikkahapon ( $CH_3COOH$ ), glukonihapon, viinihapon, maleiinihapon ja meripihkahapon kanssa. Ne esillä olevan keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet, jotka ovat luonteeltaan happamia, voivat muodostaa monia erilaisia suoloja erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa. Tämän keksinnön mukaisesti saatujen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä kationisuoloja ovat, mutta eivät rajoitu näihin, natrium-, kalium-, kalsium-, magnesium-, ammonium-, N,N'-dibentsyy-

lietyleenidiamiini-, N-metyyliglukamiini- (meglumiini), etanoliamiini ja dietanoliamiinisulolat.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti saaduilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla uskotaan olevan fosfodiesterasityyppi IV -reseptoriin-sitoutumisvaikutusta ja siten niillä on arvoa hoidettaessa erilaisia kliinisiä tiloja, ja hoito suoritetaan tai sitä helpotetaan vähentämällä fosfodiesterasityyppi IV -välitteistä vaikutusta. Tällaisia tiloja ovat AIDS, astma, nivelreuma, nivelrikko, keuhkoputkentulehdus, krooninen ilmateiden ahtaumasairaus, allerginen nuha, atooppinen ihotulehdus, shokki ja muut tulehdussairaudet. Siten näitä yhdisteitä voidaan helposti soveltaa terapeuttiseen käyttöön selektiivisinä fosfodiesterasityypin IV estäjinä säädeltäessä ja/tai hoidettaessa mitä tahansa edellä mainittua kliinistä tilaa nisäkkäissä, ihmiset mukaan lukien.

Esillä olevan keksinnön mukaisesti saatuja yhdisteitä voidaan helposti soveltaa kliiniseen käyttöön selektiivisinä fosfodiesterasityypin IV estäjinä. Yhdisteiden tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen kyky estää fosfodiesterasityyppiä IV voidaan osoittaa seuraavalla in vitro ihmisen keuhkokokeella.

30 - 40 grammaa ihmisen keuhkokudosta laitetaan 50 ml:aan pH 7,4:n Tris/fenyyylimetyylisulfonyylifluoridi (PMSF)/sakkaroosipuskuria ja homogenisoidaan käyttäen Tekmar Tissumizer<sup>®</sup> -laitetta (Tekmar Co., 7143 Kemper Road, Cincinnati, Ohio 45249) täydellä nopeudella 30 sekunnin ajan. Homogenaattia sentrifugoidaan 48 000 x g 70 minuutin ajan 4 °C:ssa. Sakan yläpuolella oleva neste suodatetaan kahdesti 0,22 µm:n suodattimen läpi ja laitetaan Mono-Q-FPLC-kolonneihin (Pharmacia LKB Biotechnology, 800 Centennial Avenue, Piscataway, New Jersey 08854), joka on esitasapainotettu pH 7,4:n Tris/PMSF-puskurilla. Käytetään virtausnopeutta, joka on 1 ml/minuutti näytteiden laittamiseksi kolonneihin, sen jälkeen virtausnopeutta 2 ml/mi-

nuutti tätä seuraavaa pesua ja eluointia varten. Näyte eluoidaan käyttäen kasvavaa, vaiheittaista natriumkloridigradianttia pH 7,4:n Tris/PMSF-puskurissa. 8 ml:n fraktiot otetaan talteen. Fraktioista tutkitaan spesifinen PDE IV -aktiivisuus, joka määritetään [<sup>3</sup>H]cAMP-hydrolyysillä, ja tunnetun PDE IV -estäjän (esim. roliprami) kyky estää tätä hydrolyysiä. Sopivat fraktiot yhdistetään, laimennetaan etyleeniglykolilla (2 ml etyleeniglykolia/5 ml entsyymi-valmistetta) ja säilytetään -20 °C:ssa käyttöhetkeen asti.

5  
10 Yhdisteet liuotetaan dimetyylisulfoksidiin (DMSO) konsentraationa, joka on 10 mM, ja laimennetaan 1:25 veteen (400 μM yhdistettä, 4 % DMSO:ta). Myöhemmät sarjalaimenokset tehdään 4 % DMSO:hon haluttujen konsentraatioiden saamiseksi. Lopullinen DMSO-konsentraatio on koeputkessa 15 1 %. Kaksoiskappaleina lisätään seuraavat aineet, järjestyksessä, 12 x 75 mm:n lasiputkiin (kaikki konsentraatiot annetaan lopullisina konsentraatioina putkessa).

i) 25 μl yhdistettä tai DMSO:ta (1 %, kontrolli ja blank-liuos)

20 ii) 25 μl pH 7,5:n Tris-puskuria

iii) [<sup>3</sup>H]cAMP:ia (1 μM)

iv) 25 μl PDE IV -entsyymiä (blank-liuosta varten entsyymiä inkuboidaan ensin kiehuvaan vedessä 5 minuuttia)

25 Reaktioputkia ravistellaan ja ne laitetaan vesihauteeseen (37 °C) 20 minuutiksi, jonka jälkeen reaktio päätetään laittamalla putket kiehuvaan vesihauteeseen 4 minuutiksi. Pesupuskuria (0,5 ml, 0,1 M 4-(2-hydroksietyyli)-1-piperatsiinietaanisulfonihappo (HEPES)/0,1 M NaCl, pH 8,5) lisätään kuhunkin putkeen jäähauteella. Kunkin putken sisällöt laitetaan Affi-Gel 601 -kolonniin (Biorad Laboratories, p.o. Box 1229, 85A Marcus Drive, Melville, New York 11747) (boronaattiaffiniteettigeeli, 1 ml pohjatilavuus), joka on aikaisemmin tasapainotettu pesupusku-

30

rilla. [<sup>3</sup>H]cAMP pestään 2 x 6 ml:lla pesupuskuria ja [<sup>3</sup>H]5'AMP eluoidaan sitten 4 ml:lla 0,25 M etikkahappoa. Vortex-sekoittimessa sekoittamisen jälkeen 1 ml eluaattia lisätään 3 ml:aan tuikenestettä sopivassa astiassa, se  
5 sekoitetaan Vortex-sekoittimessa ja siitä lasketaan [<sup>3</sup>H].

$$\% \text{ esto} = 1 - \frac{\text{cpm:n ka. (koe yhdiste)} - \text{cpm:n ka. (blank)}}{\text{cpm:n ka. (kontrolli)} - \text{cpm:n ka. (blank)}}$$

10 IC<sub>50</sub> määritetään yhdisteen konsentraationa, joka estää 50 %:sti [<sup>3</sup>H]cAMP:n spesifisen hydrolysoitumisen [<sup>3</sup>H]5'AMP:ksi.

Edellä kuvattujen erilaisten tilojen hoitamiseksi keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan antaa potilaalle joko  
15 yksistään tai edullisesti yhdistelmänä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineiden tai laimentimien kanssa farmaseuttisessa koostumuksessa farmaseuttisen peruskäytännön mukaisesti. Tällainen anto voidaan suorittaa yksittäisinä tai moniannoksina. Yhdiste voidaan antaa eri tunnettuja antoteitä käyttäen, kuten suun kautta, inhalaationa ja paikallisesti. Kun yhdisteet annetaan suun kautta, annosraja on tavallisesti noin 0,1 - 500 mg/päivässä keski-  
20 kivertoaikuispotilaalle (70 kg), edullisesti noin 7 - 70 mg/päivässä yksittäisenä tai jaettuina annoksina. Mikäli halutaan käyttää ruoansulatuskanavan ulkopuolelle tapahtuvaa antoa, tehokas annos on tavallisesti noin 0,1 - 70 mg/päivä. Annettaessa nenän kautta tai inhalaationa, annostus on tavallisesti formuloitu 0,1 - 1 %:ksi massa/ti-  
25 lavuus liuokseksi. Joissakin tapauksissa saattaa olla tarpeen käyttää annostuksia, jotka ovat näiden arvojen ulkopuolella, sillä annostus riippuu yksittäisen potilaan lajista, iästä, painosta ja vasteesta, potilaan oireiden vakavuudesta, nimenomaisen annettavan yhdisteen voimakkuu-  
30

desta, valitun farmaseuttisen formulaatio tyypistä ja ajanjaksosta ja aikaväleistä, jona anto suoritetaan.

Keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan antaa monissa eri lääkemuo-doissa, kuten tabletteina, jauheina, pastilleina, suussa liukenevina tabletteina, kovina karamelleinä, suihkeina, emulsiovoiteina, salvoina, peräpuikkoina, hyytelöinä, geeleinä, tahnoina, liuksina, voiteina, siirappeina tai kapseleina, vesiliuksina tai -suspensioina, injisoitavina liuksina, eliksiireinä ja vastaavina lääkemuo-toina. Tällaisia kantaja-aineita ovat kiinteät laimentimet tai täyteaineet, steriilit vesiväliaineet ja erilaiset myrkyttömät orgaaniset liuottimet, jne. Yleisesti tämän keksinnön mukaisesti saadut terapeuttisesti vaikuttavat yhdisteet ovat tällaisissa lääkemuo-doissa koncentraatiotasoina, jotka ovat noin 5,0 - 70 painoprosenttia.

Annettaessa suun kautta voidaan käyttää tabletteja, jotka sisältävät erilaisia apuaineita, kuten mikrokiteistä selluloosaa, natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia, dikalsiumfosfaattia ja glysiiniä, yhdessä erilaisten hajo-tusaineiden, kuten tärkkelyksen (ja edullisesti maissi-, peruna- tai tapiokatärkkelyksen), algininihapon ja tiettyjen kompleksisilikaattien kanssa, yhdessä rakeistuksen sideaineiden, kuten polyvinyylipyrrolidonin, sakkaroosin, gelatiinin ja akaasian kanssa. Lisäksi liukuaineet, kuten magnesiumstearaatti, natriumlauryylisulfaatti ja talkki ovat usein hyvin käyttökelpoisia tabletointitarkoituksiin. Samantyyppisiä kiinteitä koostumuksia voidaan myös käyttää täyteaineina gelatiinikapseleissa; edullisia aineita tässä yhteydessä ovat myös laktoosi tai maitosokeri, kuin myös suuren molekyyli-painon omaavat polyetyleeniglykolit. Kun vesisuspensioita ja/tai eliksiirejä halutaan antaa suun kautta, vaikuttava aineosa voidaan yhdistää erilaisten makeutus- tai makuaineiden, erilaisten väriaineiden, ja

haluttaessa emulgointi- ja/tai suspensointiaineiden kanssa, kuin myös laimentimien, kuten veden, etanolin, propyleeniglykolin, glyseriinin ja näiden erilaisten yhdistelmien kanssa.

5           Annettaessa ruoansulatuskanavan ulkopuolelle (lihakseen, vatsaonteloon, ihon alle ja suonensisäisesti) valmistetaan tavallisesti vaikuttavan aineen injektio-  
liuos. Liuoksia, joissa on esillä olevan keksinnön mukaisesti saatu terapeuttinen yhdiste joko seesami- tai  
10   maapähkinäöljyssä tai propyleeniglykolin vesiliuoksessa, voidaan käyttää. Vesiliuokset tulisi sopivasti säätää ja puskuroida (edullisesti pH suurempi kuin 8) tarvittaessa ja nestelaimennin tulisi ensin tehdä isotoniseksi. Nämä vesiliuokset ovat sopivia suonensisäisesti annettaviin  
15   injektioihin. Öljyliuokset ovat sopivia annettaviksi injektioina niveleen, lihakseen ja ihon alle. Näiden kaikkien liuosten valmistaminen steriileissä olosuhteissa suoritetaan helposti farmaseuttisen perustekniikan mukaisesti, josta alan asiantuntijat ovat hyvin tietoisia.

20           Lisäksi on mahdollista antaa esillä olevan keksinnön mukaisesti saadut yhdisteet paikallisesti, ja tämä voi edullisesti tapahtua emulsiovoiteiden, hyytelöiden, geelien, tahnojen, voiteiden ja vastaavien lääkemuo-  
dossa farmaseuttisen peruskäytännön mukaisesti.

25           Esillä olevaa keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä ja valmistuksilla. Tulee ymmärtää, että keksintö ei kuitenkaan rajoitu näiden esimerkkien ja valmistuksien tiettyihin yksityiskohtiin. Kaikki sulamispisteet ovat korjaamattomia. Menetelmissä ja taulukoissa "stereokem."  
30   tarkoittaa stereokemiaa, "Esim." tarkoittaa esimerkkiä, "s.p.(°C)" tarkoittaa sulamispistettä Celsius-asteissa, "MK" tarkoittaa molekyylikaavaa, "Anal." tarkoittaa alkuaineanalyysiä, "Lask." tarkoittaa laskettua, "m/z" tarkoittaa massan suhdetta varaukseen, "H" tarkoittaa vetyä,

**Esimerkit****Esimerkit 1 ja 2**

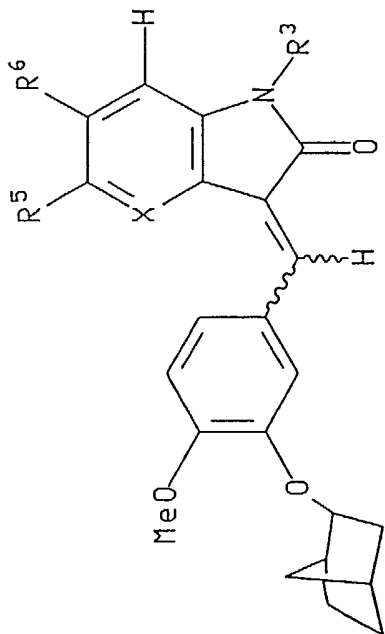
5 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenylyli]metyyleeni-5-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-  
[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (Esimerkki 1) ja  
3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenylyli]metyyleeni-5-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-  
[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (Esimerkki 2)

10 3-(ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
bentsaldehydiä (677 mg, 2,75 mmol; tuotu esille WO  
87/06576:ssa, joka on julkaistu 5. marraskuuta 1987) ja  
5-kloori-1-metyylioksindolia (500 mg, 2,75 mmol; Chemical  
Abstracts -rekisteröintinro 41192-33-0) liuotettiin  
15 10 ml:aan metanolia inertissä atmosfäärissä. Tähän rus-  
keaan, homogeeniseen seokseen lisättiin 0,23 ml pyrroli-  
diinia (2,75 mmol) ruiskun kautta. Reaktioseosta sekoitet-  
tiin huoneenlämpötilassa 10 tuntia. Liuotin haihdutettiin  
ja syntynyt keltainen öljy puhdistettiin tasapainokromato-  
20 grafoimalla (1:1 etyylietteri/heksaani), jolloin saatiin  
haluttu Z-additiotuote, 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yyli-  
oksi)-4-metoksifenylyli]metyyleeni-5-kloori-1,3-dihydro-1-  
metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (125 mg, 11 % saanto)  
keltaisena kiinteänä aineena (Esimerkki 1); s.p. 149 -  
151 °C. Analyysi, lasketut arvot C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub>:lle: C, 70,32;  
25 H, 5,90; N, 3,42. Saadut arvot: C, 70,26; H, 5,87; N,  
3,38. Vastaava E-additiotuote, 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-  
2-yylioksi)-4-metoksifenylyli]metyyleeni-5-kloori-1,3-dihyd-  
ro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (Esimerkki 2)  
saatiin myös 6 % saannolla, s.p. 142 - 144 °C. Analyysi,  
30 lasketut arvot C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub>:lle: C, 70,32; H, 5,90; N, 3,42.  
Saadut arvot: C, 70,34; H, 5,85; N, 3,36.

**Esimerkit 3 - 41**

Seuraamalla esimerkin 1 menetelmää seuraavat yhdisteet valmistettiin saattamalla 3-(ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksibentsaldehydi reagoimaan sopivan oksindolin (joka on määritelty  $R^5$ :llä ja  $R^6$ :lla, jotka annetaan alla) 5-kloori-1-metyylioksindolin sijaan. Ellei toisin mainita, lähtöaineoksindoli on joko kirjallisuudesta tunnettu tai kaupallisesti saatavissa oleva yhdiste. Aaltoviiva osoittaa, että seuraavat yhdisteet voivat esiintyä joko E- tai Z-stereoisomeereina:





Esim.	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	X	Stereo- kem.	s.p. (°C)	MK analyysiä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
3	H	H	H	C-H	E	204-205	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	76,43 76,24	6,41 6,35	3,88 3,88		
4	H	H	H	C-H	Z	186-187	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> 1/4H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	75,49 75,84	6,47 6,17	3,83 3,81	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. 361,1678 Saatu: 361,17835

Esim.	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	X	Stereo- kem.	s.p. (°C)	MK analysysiä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
5	Me	H	H	H	C-H	E	80-110	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub> • 1/2H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	74,98 75,35	6,82 6,46	3,64 3,66	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. 375,1834 Saatu: 375,1830
6	Me	H	H	H	C-H	Z	116-117	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	76,78 76,68	6,71 6,55	3,73 3,71		
7	Et	H	H	H	C-H	E	143-144	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	77,09 77,05	6,99 7,07	3,60 3,59		
8	Et	H	H	H	C-H	Z	vaahto	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> • 1/2H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	75,35 75,75	7,08 7,12	3,51 3,78	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. 389,1991 Saatu: 389,1970
9	H	OH	H	H	C-H	E	145-157	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> • 3/4H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	70,66 70,55	6,32 6,10	3,58 3,53	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 377,1627 Saatu: 377,1606
10	H	OH	H	H	C-H	Z	162-164	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> • 1/2H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	71,49 71,88	6,26 5,92	3,62 3,76	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 377,1627 Saatu: 377,1620
11	Et	OH	H	H	C-H	Z	212-213	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> • 1/4H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	73,24 72,97	6,76 6,76	3,42 3,42	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 405,1940 Saatu: 405,18512
12	H	H	OMe	H	C-H	Z	187-189	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> • 1/4H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	72,80 72,72	6,49 6,34	3,54 3,55	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 391,1784 Saatu: 391,17407

Esim	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	X	Stereo- kem.	s.p. (°C)	MK analyysiä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
13	CONH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O (R <sup>5</sup> ja R <sup>6</sup> yhdis- tettyinä)	katso R <sup>6</sup>	C-H	E	191-193							C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Lask. 448,1634 Saatu 448,16474
14	CONH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O (R <sup>5</sup> ja R <sup>6</sup> yhdis- tettyinä)	katso R <sup>6</sup>	C-H	Z	189-191		C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Lask. 66,95 Saatu: 67,07	66,95 67,07	5,39 5,01	6,25 6,30	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Lask. 448,1634 Saatu: 448,16789
15	H	Br	H	C-H	E	212-213		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>3</sub>	Lask. 62,74 Saatu: 62,47	62,74 62,47	5,04 4,88	3,18 3,27		
16	H	Br	H	C-H	Z	178-179		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> BrNO <sub>3</sub>	Lask. 62,74 Saatu: 62,48	62,74 62,48	5,04 4,90	3,18 3,08		
17	H	Cl	H	C-H	E	229-230		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	Lask. 69,78 Saatu: 69,80	69,78 69,80	5,60 5,48	3,54 3,48		
18	H	Cl	H	C-H	Z	191-192		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	Lask. 69,78 Saatu: 69,45	69,78 69,45	5,60 5,55	3,54 3,53		
19	CONH <sub>2</sub>	Cl	H	C-H	E	209-211		C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Lask. 65,68 Saatu: 65,37	65,68 65,37	5,28 5,27	6,38 6,25		
20	CONH <sub>2</sub>	Cl	H	C-H	Z	198-200		C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Lask. 65,68 Saatu: 65,97	65,68 65,97	5,28 5,12	6,38 6,16		
21	H	H	Cl	C-H	E	243-245		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	Lask. 69,78 Saatu: 69,49	69,78 69,49	5,60 5,47	3,54 3,50		
22	H	H	Cl	C-H	Z	184-186		C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub> * 1/4H <sub>2</sub> O	Lask. 68,99 Saatu: 68,86	68,99 68,86	5,66 5,51	3,50 3,52	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	Lask. 395,1288 Saatu: 395,1287

Esim.	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	X	Stereo- kem.	s.p. (°C)	MK analysiä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
23	OMe	H	Cl	Cl	C-H	E	123-126	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>4</sub>	Lask. Saatu:	67,68 67,33	5,68 5,58	3,29 3,35		
24	OMe	H	Cl	Cl	C-H	Z	131-133						C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>4</sub>	Lask. 425,1394 Saatu: 425,1396
25	H	NO <sub>2</sub>	H	H	C-H	E	270-272	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> 1/2H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	66,50 66,38	5,58 5,24	6,74 6,84	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Lask. 406,1529 Saatu: 406,1505
26	H	NO <sub>2</sub>	H	H	C-H	Z	203-206	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Lask. Saatu:	67,97 67,73	5,46 5,16	6,99 6,82		
27	H	NO <sub>2</sub>	H	H	C-H	E	317-321	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> 1/4H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	60,59 60,55	4,75 4,57	9,22 8,98	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	Lask. 451,1380 Saatu: 451,1387
28	H	Cl	H	H	N	E	246-247	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	66,58 66,28	5,33 5,08	7,06 7,43		
29	H	H	H	H	N	E	197-198	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 1/8H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	72,46 72,40	6,15 6,04	7,68 7,62	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Lask. 362,1630 Saatu: 362,16102
30	H	Me	H	H	C-H	E	199-200						C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. 375,1834 Saatu: 375,1863

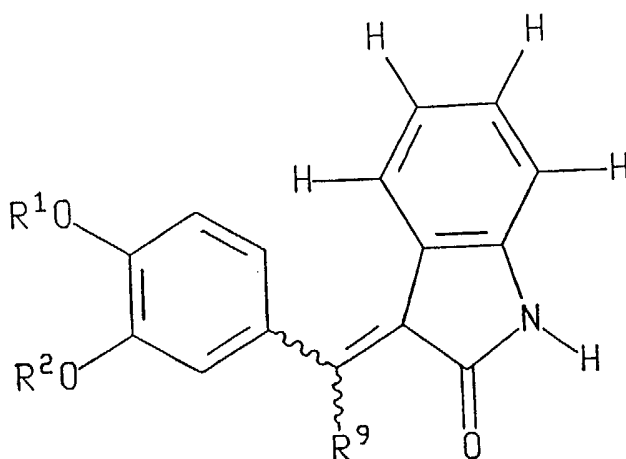
Esim	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	X	Stereo- kem.	s.p. (°C)	MK analyy- siä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
31	H	Me	H	C-H	Z	135-141	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub>	Lask: Saatu:	76,78 76,47	6,71 6,72	3,73 3,56			
32	H	COMe	H	C-H	E	200-202	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> • 1/2H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	72,80 73,03	6,35 6,33	3,40 3,33	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 403,1784 Saatu: 403,1778	
33	H	COMe	H	C-H	Z	128-132	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> • 1/2H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	72,80 73,15	6,35 6,42	3,40 3,50	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 403,1784 Saatu: 403,1814	
34	Me	OMe	H	C-H	E	119-121	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> • 1/8H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	73,64 73,31	6,74 6,36	3,44 3,24	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 405,1940 Saatu: 405,1920	
35	Me	OMe	H	C-H	Z	vaahto	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. Saatu:	74,05 73,80	6,71 6,88	3,45 3,15			
36	Me	H	OMe	C-H	E	154-156							C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 405,1940 Saatu: 405,19276
37	Me	H	OMe	C-H	Z	111,5- 113	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. Saatu:	74,05 74,10	6,71 6,69	3,45 3,47			
38	Me	OMe	OMe	C-H	E	186-187	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>6</sub> • 1/4H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	70,97 70,82	6,76 6,58	3,18 3,11	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>6</sub>	Lask. 435,2046 Saatu: 435,20705	


Esim.	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	X	Stereo- kem.	s.p. (°C)	MK analyy- siä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
39	Me	OMe	OMe	C-H	Z	123-125	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>6</sub>	Lask. Saatu:	71,71 71,49	6,71 6,65	3,22 3,29		
40	H	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	C-H	E	253-254	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	Lask. Saatu:	64,08 63,92	6,02 5,78	5,98 5,78		
41	H	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	C-H	Z	180-200	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S• 1/2H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	62,88 62,88	6,12 6,07	5,87 5,82	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	Lask. 468.1719 Saatu: 468.1698

R<sup>7</sup> on esimerkissä 27 NO<sub>2</sub>. Lähtöaineoksidoli esimerkeissä 34 ja 35 valmistetaan edempänä kuvattavassa valmistuksessa A kuvatulla tavalla. Lähtöaineoksidoli esimerkeissä 36 ja 37 valmistetaan valmistuksessa B kuvattavalla tavalla. Lähtöaineoksidoli esimerkeissä 38 ja 39 valmistetaan valmistuksessa C kuvattavalla tavalla. Lähtöaineoksidoli esimerkeissä 40 ja 41 valmistetaan valmistuksessa D kuvattavalla tavalla.

#### Esimerkit 42 - 45

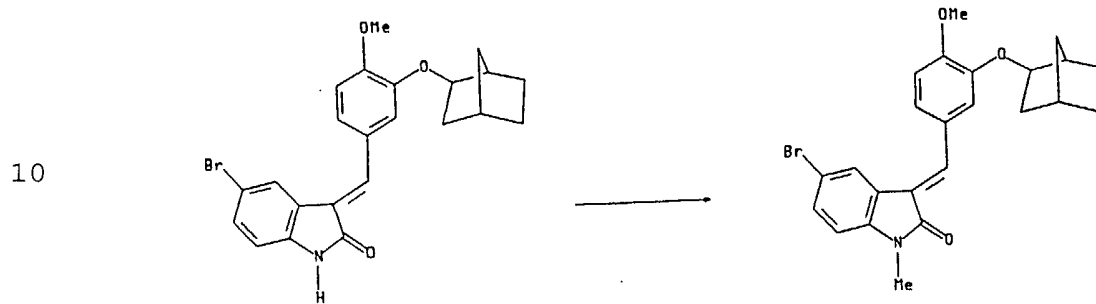
Seuraamalla esimerkin 1 menetelmää seuraavat tuotteet valmistettiin saattamalla sopiva substituoitu bentsaldehydi, esimerkin 1 3-(ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksibentsaldehydin sijaan, reagoimaan oksindolin kanssa. Ellei toisin mainita, lähtöainebentsaldehydi on joko kirjallisuudesta tunnettu tai kaupallisesti saatavissa oleva yhdiste. Aaltoviiva kuvaa, että nämä yhdisteet voivat esiintyä joko E- tai Z-stereoisomeereina alla kuvatulla tavalla.



Esim.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>o</sup>	Stereo- kem.	s.p. (°C)	MK analyysia varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
42	katso R <sup>2</sup>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (R <sup>1</sup> ja R <sup>2</sup> yhdistettyinä)	H	E	203-205						C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. 279,0895 Saatu: 279,0885
43	katso R <sup>2</sup>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (R <sup>1</sup> ja R <sup>2</sup> yh- distettyinä)	H	Z	210-211	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	73,11 72,86	4,69 4,53	5,02 4,95		
44	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	H	E	185-186	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	78,17 78,05	6,31 6,22	3,51 3,48		
45	Me		Me	Z	219-221	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>3</sub> • H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	73,26 73,34	6,92 6,49	3,55 3,51	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. 375,1834 Saatu: 375,18346

Esimerkin 44 lähtöainebentsaldehydi valmistetaan valmistuksessa E kuvattavalla tavalla. Lähtöainebentsaldehydi esimerkissä 45 valmistetaan valmistuksissa F & G kuvattavilla tavoilla.

5

**Esimerkit 46 ja 47**

15

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyl]metyleeni-5-bromi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (Esimerkki 1) ja 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyl]metyleeni-5-bromi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (Esimerkki 2)

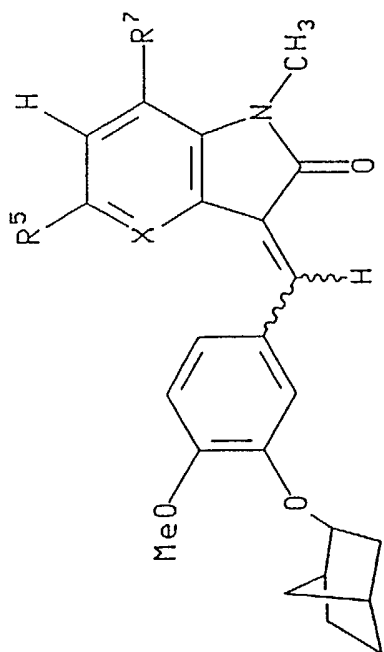
20

25 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyl]metyleeni-5-bromi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-onia (Esim. 16) (374 mg, 0,85 mmol) ja kaliumkarbonaattia (177 mg, 1,28 mmol) yhdistettiin 10 ml:ssa asetonia inertissä atmosfäärissä. Tähän oranssiin, heterogeeniseen seokseen lisättiin 0,08 ml metyylijodidia (1,28 mmol) ruiskun kautta. Reaktiota kuumennettiin 65 °C:seen 16 tuntia. Kaliumkarbonaatti suodatettiin pois ja pestiin hyvin CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:lla. Liuotin poistettiin pyörivässä haihduttimessa, jolloin saatiin keltaista öljyä, joka puhdistettiin tasapainokromatografoimalla (1:1 Et<sub>2</sub>O/heksaani), jolloin saatiin haluttu metyloitu E-isomeeri (89 mg, 23 % saanto) keltaisena, untuvaisena kiinteänä aineena; s.p. 133 - 35 135 °C (Esimerkki 46). Analyysi, lasketut arvot C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Br-

NO<sub>3</sub>:lle: C, 63,44; H, 5,32; N, 3,08. Saadut arvot:  
C, 63,45; H, 5,22; N, 3,02. Vastaava Z-additiotuote,  
3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksifenyyli]-  
5 metyleeni-5-bromi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-  
indol-2-oni saatiin myös 32 % saannolla (124 mg) keltai-  
sena kiintenä aineena (Esimerkki 47); s.p. 157 - 158 °C.  
Analyysi, lasketut arvot C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub>:lle: C, 63,44; H, 5,32;  
N, 3,08. Saadut arvot: C, 63,22; H, 5,23; N, 3,08.

**Esimerkit 48 - 55**

10 Seuraamalla esimerkin 46 menetelmää seuraavat tuot-  
teet valmistettiin saattamalla sopiva oksindoli, joka on  
annettu alla, reagoimaan esimerkin 16 otsikon yhdisteen  
sijaan metyylijodidin kanssa. Aaltoviiva osoittaa, että  
15 nämä yhdisteet voivat esiintyä joko E- tai Z-stereoisomee-  
reina, kuten alla on esitetty.



Esim.	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	X	Stereo- kem.	s.p. (°C)	MK analyy- siä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
48	NO <sub>2</sub>	H	C-H	E	124-145	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> • 1/2H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	67,12 67,09	5,87 5,57	6,52 6,43	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Lask. 420,1685 Saatu: 420,1699
49	NO <sub>2</sub>	H	C-H	Z	215-216	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> • 1/2H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	67,12 67,26	5,87 5,55	6,52 6,51	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	Lask. 420,1685 Saatu: 420,16823

Esim.	R <sup>5</sup>	R <sup>7</sup>	X	Stereo- kem.	s.p. (°C)	MK analyy- siä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
50	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	C-H	E	212-216						C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	Lask. 465,1536 Saatu: 465,1472
51	Cl	H	N	E	178-180	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	67,23 67,30	5,64 5,49	6,82 6,51		
52	Cl	H	N	Z	136-138	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	67,23 67,03	5,64 5,28	6,82 6,66		
53	H	H	N	E	153,8- 155,3	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	73,38 72,98	6,43 6,35	7,44 7,40		
54	Me	H	C-H	E	154-156	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. Saatu:	77,10 76,74	6,99 7,24	3,60 3,42		
55	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C-H	Z	puoli- kiinteä						C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 459,2410 Saatu: 459,2443

Lähtöaineoksidoli esimerkeissä 48 ja 49 on esimerkin 26 lähtöaine. Lähtöaineoksidoli esimerkissä 50 on esimerkin 27 lähtöaine. Lähtöaineoksidoli esimerkeissä 51 ja 52 on esimerkin 28 lähtöaine. Lähtöaineoksidoli esimerkissä 53 on esimerkin 29 lähtöaine. Lähtöaineoksidoli esimerkissä 54 on esimerkin 30 lähtöaine. Lähtöaineoksidoli esimerkissä 55 on esimerkin 63 lähtöaine.

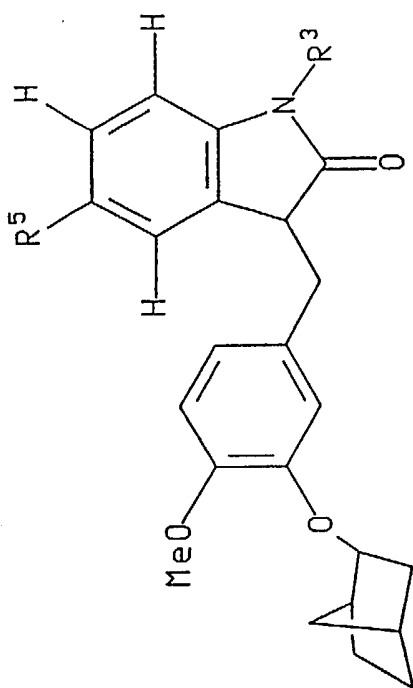
**Esimerkki 56**

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyyli]-1,3-dihydro-2H-indol-2-oni.

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyyleeni-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (Esimerkki 3, 500 mg, 1,38 mmol) liuotettiin 50 ml:aan etyyliasetaattia ja 25 ml:aan tetrahydrofuraania, se laitettiin Parr-ravistimeen yhdessä 180 mg:n kanssa 10 % palladioitua hiiltä ja ravisteltiin kaksi tuntia 50 psi:n vetypaineessa. Kun reaktioseos oli suodatettu Celiten läpi, liuotin haihdutettiin pois ja syntynyt kirkas öljy uudelleenkiteytettiin 1:2 Et<sub>2</sub>O/heksaanista, jolloin saatiin otsikon yhdiste (447 mg, 89 % saanto) hienojakoisena valkoisena jauheena; s.p. 157 - 158 °C. Analyysi, lasketut arvot C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>·1/4 H<sub>2</sub>O:lle: C, 75,08; H, 6,99; N, 3,81. Saadut arvot: C, 75,25; H, 6,85; N, 3,85. M/z, laskettu C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>:lle: 363,1834. Saatu arvo: 363,18699.

**Esimerkit 57 - 58**

Seuraamalla esimerkin 56 menetelmää seuraavat tuotteet valmistettiin hydraamalla sopiva oksidoli, joka on annettu alla, esimerkin 3 otsikon yhdisteen sijaan.



Esim.	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	Kata-lyytti	Liuotin	s.p.: (°C)	MK analyysistä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
57	H	OH	10% Pd/C	EtOAc/ THF	186-188	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub> • 1/4H <sub>2</sub> O	Lask. Saatu:	71,95 71,94	6,69 6,59	3,65 3,62	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>4</sub>	Lask. 379,1784 Saatu: 380,18429
58	NO <sub>2</sub>	H	PtO <sub>2</sub>	EtOAc	vaahto						C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Lask. 392,2100 Saatu: 392,21327

170301 450

Lähtöaineoksindoli esimerkissä 57 on esimerkin 10 lähtöaine. Lähtöaineoksindoli esimerkissä 58 on esimerkin 49 lähtöaine.

**Esimerkit 59 ja 60**

5           3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-2,3-dihydro-2-okso-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),-  
4 $\alpha$ ]-1H-indoli-1-karboksyylihappo,       etyyliesteri  
(Esimerkki 59) ja

10           3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-2,3-dihydro-2-okso-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),-  
4 $\alpha$ ]-1H-indoli-1-karboksyylihappo,       etyyliesteri  
(Esimerkki 60)

Esimerkin 3 otsikon yhdiste (1,0 g, 2,77 mmol),  
etyylikloroformaattia (10,0 ml) ja kaliumkarbonaattia  
15 (770 mg, 5,6 mmol) yhdistettiin inertissä atmosfäärissä.  
Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli ja  
sitten 100 °C:ssa kuusi tuntia. Liuotin haihdutettiin pois  
ja syntynyt keltainen öljy puhdistettiin tasapainokromato-  
grafoimalla (1:1 etyylietteri/heksaani), jolloin saatiin  
20 E-isomeeri (82,6 mg, 7 % saanto) kirkkaan keltaisina ki-  
teinä (esimerkki 59); s.p. 123 - 124 °C. Analyysi, laske-  
tut arvot C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>:lle: C, 72,04; H, 6,28; 3,23. Saadut  
arvot: C, 71,99; H, 6,20, N, 3,22. Vastaava Z-isomeeri  
(esimerkki 60) saatiin myös 16 % saannolla; s.p. 60 -  
25 70 °C. Analyysi, lasketut arvot C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>:lle: C, 72,04;  
H, 6,28; 3,23. Saadut arvot: C, 72,14; H, 6,09, N, 3,18.

**Esimerkki 61**

30           3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-5-asetoksi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -  
(Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni

Esimerkin 10 otsikon yhdiste (1,0 g, 2,65 mmol)  
yhdistettiin 10 ml:n kanssa 2 N NaOH-liuosta ja kuumennet-  
tiin 55 °C:seen. Tähän tummanpunaiseen, heterogeeniseen  
seokseen lisättiin 0,25 ml etikkahappoanhydridiä (2,65  
35 mmol) ruiskun kautta. Reaktioseosta sekoitettiin 55 °C:ssa

yksi tunti. Reaktioseos otettiin sitten talteen 200 ml:aan H<sub>2</sub>O:ta, säädettiin pH-arvoon 7,5 1 N HCl:lla, uudettiin 3 x 150 ml:lla etyylietteriä, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin pois. Syntynyt keltaisenoranssi öljy puhdistettiin tasapainokromatografoimalla (1:1 etyylietteri/heksaani), jolloin saatiin otsikon yhdiste (57,8 mg, 5 % saanto) keltaisenoranssina jauheena; s.p. 192 - 194 °C. M/z laskettu C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>:lle: 419,1733. Saatu arvo: 419,1731.

10 **Esimerkki 62 ja 63**

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-syklopentyyli-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (Esimerkki 62) ja  
 15 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-syklopentyyli-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (Esimerkki 63)

Esimerkin 10 otsikon yhdiste (1,0 g, 2,65 mmol) liuotettiin 25 ml:aan DMF:a (dimetyyliformamidi) inertissä atmofäärissä ja jäädytettiin 0 °C:seen. Tähän kirkkaan  
 20 oranssiin, homogeeniseen liuokseen lisättiin NaH:ä (60 % dispersio öljyssä, 225 mg, 5,63 mmol) yhtenä eränä. Reaktioseosta sekoitettiin yksi tunti 0 °C:ssa ja lisättiin syklopentyylikloridia (0,3 ml, 2,88 mmol) ruiskun kautta. Reaktioseosta sekoitettiin sitten huoneenlämpötilassa 10  
 25 tuntia. Liuotin poistettiin Kugelrohr-tislauksella ja musta jäännös otettiin talteen 500 ml:aan etyylietteriä. Syntynyt liuos pestiin kahdesti 300 ml:lla H<sub>2</sub>O:ta ja kerran 300 ml:lla suolaliuosta, ja sitten se kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla. Liuos suodatettiin sitten ja liuotin haihdutettiin pois.  
 30 Syntynyt purppuranpunainen öljy puhdistettiin tasapainokromatografoimalla (1:1 etyylietteri/heksaani), jolloin saatiin E-isomeeri (53 mg, 5 % saanto) kirkkaan punaisena jauheena (Esimerkki 62); s.p. 186 - 187 °C. Analyysi, lasketut arvot C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>:lle: C, 75,48; H, 7,01; N, 3,14. Saadut

arvot: C, 75,39; H, 7,16, N, 2,97. M/z laskettu  $C_{28}H_{31}NO_4$ :lle: 445,2253. Saatu arvo: 445,2229.

**Esimerkit 64 ja 65**

5 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-5-syklopentyyli-1,3-dihydro-1-  
etyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni (Esimerkki 64)  
ja 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-me-  
toksifenyyli]metyleeni]-5-syklopentyyli-1,3-dihy-  
dro-1-etyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni  
10 (Esimerkki 65)

Esimerkin 11 otsikon yhdiste (1,06 g, 2,61 mmol),  
syklopentanolia (0,31 ml, 3,42 mmol) ja trifenyylifosfi-  
nia (1,028 g, 3,92 mmol) yhdistettiin 50 ml:ssa tetrahyd-  
rofuraania inertissä atmosfäärissä. Tähän tummanpunaiseen,  
15 homogeeniseen liuokseen lisättiin 0,62 ml dietyyliatsodi-  
karboksylaattia (3,94 mmol) ruiskun kautta. Reaktioseosta  
sekoitettiin huoneenlämpötilassa 72 tuntia. Liuotin haih-  
dutettiin sitten pois ja syntynyt oranssi öljy puhdistet-  
tiin tasapainokromatografoimalla (1:1 etyylietteri/hek-  
saani), jolloin saatiin E-isomeeri (200 mg, 16 % saanto)  
20 oranssina vaahtona (Esimerkki 64). Analyysi, lasketut ar-  
vot  $C_{30}H_{35}NO_4$ :lle: C, 76,08; H, 7,45; N, 2,96. Saadut arvot:  
C, 76,32; H, 7,39, N, 2,90. Vastaava Z-isomeeri (Esimerkki  
65) saatiin myös 66 % saannolla (821 mg) oranssina vaahto-  
na. Analyysi, lasketut arvot  $C_{30}H_{35}NO_4$ :lle: C, 76,08; H,  
25 7,45; N, 2,96. Saadut arvot: C, 76,07; H, 7,50, N, 3,00.

**Esimerkki 66**

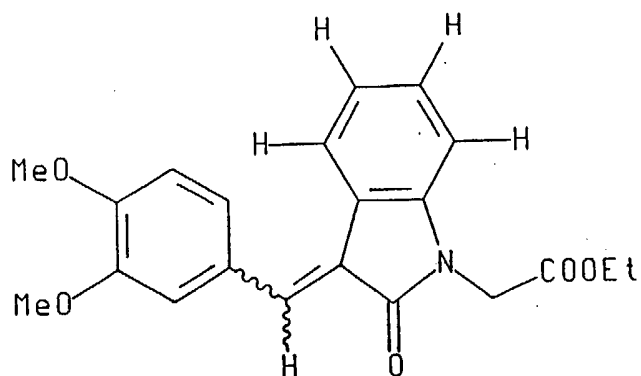
3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleeni]-5-bromi-2,3-dihydro-2-okso-  
30 [1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-1H-indoli-1-etikkahappo, etyyliesteri

Esimerkin 16 otsikon yhdiste (287 mg, 0,65 mmol) ja  
etyyliklooriasetaattia (0,07 ml, 0,77 mmol) liuotettiin  
30 ml:aan DMF:a (dimetyyliformamidi) inertissä atmosfää-  
rissä. Reaktioseos jäädytettiin 0 °C:seen, minkä jälkeen  
35 lisättiin 31,1 mg NaH:ä (60 % dispersio öljyssä, 0,78

mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 20 minuuttia ja sitten sen annettiin lämmitä huoneenlämpötilaan. Reaktioseos kaadettiin 100 ml:aan H<sub>2</sub>O:ta, uutettiin kolmesti 100 ml:lla etyylietteriä, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin pois. Jäljelle jäänyt DMF poistettiin Kugelrohr-tislauksella ja syntynyt öljy puhdistettiin tasapainokromatografoimalla (1:1 etyylietteri/heksaani), jolloin saatiin otsikon yhdiste (40 mg, 12 % saanto) keltaisena kiinteänä aineena; s.p. 141 - 143 °C.

#### Esimerkit 67 - 68

Seuraamalla esimerkin 66 menetelmää seuraavat tuotteet valmistettiin saattamalla etyyliklooriasetaatti reagoimaan sopivan oksindolin kanssa esimerkin 16 otsikon yhdisteen sijaan. Lähtöaineoksendoli on kirjallisuudesta tunnettu yhdiste. Aaltoviiva kuvaa, että nämä yhdisteet voivat esiintyä joko E- tai Z-stereoisomeerina, kuten alla esitetään.



Esim.	Stereo-kem.	s.p (°C)	AK analyysiä varten	Anal.	C	H	N
67	E	143-144	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	Lask. Saatu:	68,65 68,21	5,76 5,59	3,81 3,98
68	Z	148-149	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>6</sub>	Lask. Saatu:	68,65 68,57	5,76 5,64	3,81 3,83

**Esimerkki 69**

**3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-  
fenyyli]metyleenii]-5-amino-1,3-dihydro-1-metyyli-  
[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni**

5 Esimerkin 49 otsikon yhdiste (446 mg, 1,06 mmol) ja  
rautajauhoa (355 mg, 6,36 mmol) yhdistettiin 9 ml:ssa 1:1  
etanoli/vettä ja kuumennettiin 96 °C:ssa inertissä atmos-  
fäärissä. Tähän keltaiseen, heterogeeniseen seokseen li-  
sättiin 0,03 ml 12 N HCl:a 0,29 ml:ssa etanolia ruiskun  
10 kautta. Reaktioseosta sekoitettiin 100 °C:ssa yksi tunti,  
sen jälkeen lisättiin 1 N NaOH-liuosta, kunnes pH oli 8.  
Rauta suodatettiin pois piimaasuodattimen (CELITE®) läpi.  
Suodatin pestiin vedellä ja sitten etyyliasetaatilla. Kak-  
si kerrosta erotettiin sitten, orgaaninen kerros pestiin  
15 100 ml:lla kylläistä suolaliuosta, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla,  
suodatettiin ja haihdutettiin punaiseksi öljyksi. Tämä  
käsittelemätön aine puhdistettiin tasapainokromatografoi-  
malla (etyylieetteri), jolloin saatiin otsikon yhdiste  
(151 mg, 36 % saanto) punaisena jauheena; s.p. 170 -  
20 172 °C. M/z laskettu C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:lle: 390,1943. Saatu arvo:  
390,18906.

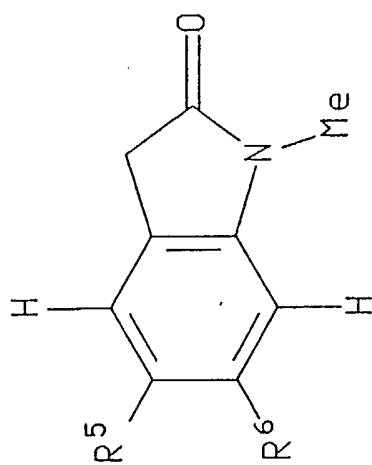
**Valmistukset****Valmistus A****N-metyyli-5-metoksindoli**

25 5-metoksioksindolia (450 mg, 2,76 mmol) ja kalium-  
karbonaattia (585 mg, 4,23 mmol) yhdistettiin 45 ml:ssa  
asetonia inertissä atmosfäärissä. Tähän valkoiseen, hete-  
rogeeniseen seokseen lisättiin 0,33 ml metyylijodidia  
(5,30 mmol) ruiskun kautta. Reaktioseosta sekoitettiin  
30 huoneenlämpötilassa 10 tuntia ja sitten 75 °C:ssa kolme  
tuntia. Lisättiin vielä kaliumkarbonaattia ja metyylijodi-  
dia (290 mg ja 0,11 ml, tässä järjestyksessä) ja reak-  
tioseosta sekoitettiin 75 °C:ssa vielä kuusi tuntia. Reak-  
tioseos kaadettiin 300 ml:aan kylläistä suolaliuosta ja  
35 uutettiin 3 x 200 ml:lla eetteriä. Yhdistetyt orgaaniset

kerrokset kuivattiin  $MgSO_4$ :lla, suodatettiin ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi. Tämä puhdistettiin tásapainokromatografoimalla (3:1 etyylietteri/heksaani), jolloin saatiin otsikon yhdiste (307 mg, 63 % saanto) valkoisina kiteinä; s.p. 93 - 94 °C. M/z laskettu  $C_{10}H_{11}NO_2$ :lle: 177,0790. Saatu arvo: 177,08066.

#### **Valmistukset B ja C**

Seuraamalla valmistuksen A menetelmää seuraavat tuotteet valmistettiin saattamalla sopiva oksindoli reagoimaan metyylijodidin kanssa. Sopivat oksindolit ovat kirjallisuudessa tunnettuja yhdisteitä.



Valm.	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	s.p. (°C)	Muodostettava yhd.esim. nro	MK analysysiä varten	Anal.	C	H	N	MK m/z:lle	m/z
B	H	OMe	96-98	36,37						C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	Lask. 177,0790 Saatu: 177,0781
C	OMe	OMe	117-118	38,39		Lask. Saatu:	63,76 63,36	6,32 6,36	6,76 6,52	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	Lask. 207,0895 Saatu: 207,08961

**Valmistus D****5-(N,N-dimetyylisulfonamidyyli) oksindoli**

Suspensioon, jossa oli  $\text{AlCl}_3$ :a (108 g, 0,81 mol)  $\text{CS}_2$ :ssa (370 ml), lisättiin dimetyylisulfamoyylikloridia (17,2 ml, 0,16 mol), sen jälkeen oksindolia (17,6 g, 0,132 mol, ALDRICH). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 4,5 tuntia.  $\text{CS}_2$ -liuos dekantoitiin pois, jolloin jäi jäljelle kumimaista kiinteää ainetta. Kiinteä aine raaputettiin jäämurskalle ja sekoitettiin 30 minuuttia. Kiinteä aine suodatettiin pois, jolloin saatiin otsikon yhdiste (9,3 g, 39 % saanto) kullankeltaisena kiinteänä aineena; s.p. 208 - 215 °C.

**Valmistus E****4-metoksi-3-(4-fenylibutyrokxi)bentsaldehydi**

Seuraamalla esimerkin 64 menetelmää otsikon yhdiste valmistettiin 3-hydroksi-4-metoksibentsaldehydistä (ALDRICH) ja 4-fenyyli-1-butanolista (Aldrich). M/z laskettu  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ :lle: 284,1412. Saatu arvo: 284,1435.

**Valmistus F**

**2-(3-[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]-2-hydroksietaani**

3-(ekso-bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksibentsaldehydiä (joka tuodaan esille WO 87/06576:ssa, joka on julkaistu 5. marraskuuta 1987) (7,0 g, 28,4 mmol) liuotettiin 100 ml:aan tetrahydrofuraania inertissä atmosfäärissä ja jäähdytettiin 0 °C:seen, minkä jälkeen lisättiin ruiskun kautta 10,42 ml 3,0 M metyylimagnesiumbromidia, joka oli etyylietterissä. Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa yksi tunti ja sitten huoneenlämpötilassa yksi tunti. Reaktioseos kaadettiin hitaasti seokseen, jossa oli 500 ml kylläistä suolaliuosta ja 500 ml etyylietteriä. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin kaksi kertaa 300 ml:lla etyylietteriä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :lla, suodatettiin ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi. Tämä puhdistettiin tasapainokromatografoi-

malla (2:1 heksaani/etyylieetteri), jolloin saatiin otsikon yhdiste (4,98 g, 67 % saanto) keltaisena kiinteänä aineena; sp. 60 - 61,5 °C. Analyysi, lasketut arvot  $C_{16}H_{22}O_3$ :lle: C, 73,25; H, 8,45. Saadut arvot: C, 73,45; H, 8,59. M/z, laskettu  $C_{16}H_{22}O_3$ :lle: 262,1569. Saatu arvo: 262,1564.

#### Valmistus G

#### Aseto-(3-[-bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi)fenoni

10 Valmistuksen F otsikon yhdiste (4,98 g, 19 mmol) ja 27 ml  $H_2O$ :ta yhdistettiin ja jäädytettiin 0 °C:seen. Tähän keltaiseen suspensioon lisättiin 2,17 ml väkevää rikkihappoa. Sitten lisättiin asetonia (103 ml) ja reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa, kunnes seoksesta tuli homogeeninen.

15 Lopuksi lisättiin nopeasti 27,1 ml Jonesin reagenssia ruiskun kautta, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 15 minuuttia ja huoneenlämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos kaadettiin sitten hitaasti 500 ml:aan kylläistä bikarbonaattiliuosta ja sitä sekoitettiin 15 minuuttia

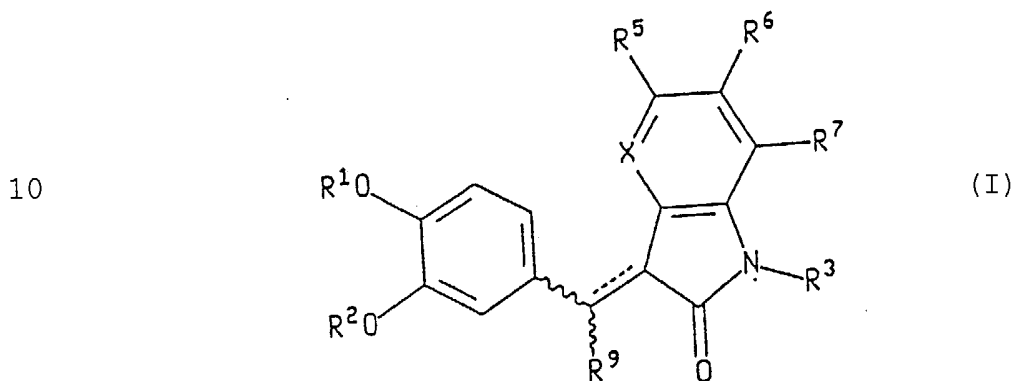
20 huoneenlämpötilassa. Tämä seos uutettiin kolme kertaa 300 ml:lla etyylieetteriä ja kerran 300 ml:lla  $CH_2Cl_2$ :a. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin  $MgSO_4$ :lla, suodatettiin ja haihdutettiin keltaiseksi öljyksi. Tämä käsittelemätön aine uudelleenkiteytettiin 150 ml:sta lämmitä

25 heksaania, jolloin saatiin otsikon yhdiste (4,19 g, 85 % saanto) vaalean ruskeina kiteinä; s.p. 95 - 97 °C. Analyysi, lasketut arvot  $C_{16}H_{20}O_3$ :lle: C, 73,82; H, 7,74. Saadut arvot: C, 73,73; H, 7,65. M/z laskettu  $C_{16}H_{20}O_3$ :lle: 260,1412. Saatu arvo: 260,1404.

30

### Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 2H-indol-2-oni -johdannaisten valmistamiseksi, joilla on  
5 kaava I



15

jossa X on N tai CR<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> on C<sub>1-4</sub>-alkyyli tai fenyyli-C<sub>1-6</sub>-alkyyli;

R<sup>2</sup> on fenyyli-C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyyli tai C<sub>6-12</sub>-  
polysykloalkyyli;

20

tai R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat yhdessä niiden happiatomien kanssa, joihin ne kiinnittyvät, etyleenisilta, joka muodostaa 6-atomisen renkaan;

R<sup>3</sup> on vety, C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>1-6</sub>-alkyylioksidikarbonyyli, C<sub>1-6</sub>-alkyylioksi, C<sub>1-6</sub>-alkoksidikarbonyyli-C<sub>1-6</sub>-alkyyli,

25

-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> tai -C<sub>1-6</sub>-alkyyli-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>10</sup> ja R<sup>11</sup> valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja C<sub>1-6</sub>-alkyylistä, tai R<sup>10</sup> ja R<sup>11</sup> muodostavat yhdessä sen tyyppien kanssa, johon ne kiinnittyvät, pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan;

30

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> valitaan toisistaan riippumatta seuraavista: vety, halogeeni, C<sub>1-8</sub>-alkoksi, C<sub>3-7</sub>-sykloalkyylioksi, hydroksi, C<sub>2-6</sub>-asyylioksi, nitro, NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1-6</sub>-alkyyli, C<sub>1-6</sub>-alkyylikarbonyyli, fenyyli-C<sub>1-6</sub>-alkoksi ja C<sub>6-12</sub>-polysykloalkoksi tai mikä tahansa yhdistelmästä R<sup>4</sup> ja R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> tai R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup>, joista yhdessä muodostuu -OCH<sub>2</sub>O- tai

35

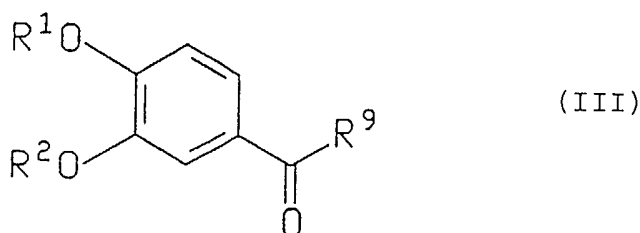
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, siten, että kun ne valitaan yhdessä niiden hiilten kanssa, joihin ne kiinnittyvät, ne muodostavat vastaavassa järjestyksessä 5- tai 6-atomisen renkaan;

R<sup>8</sup> ja R<sup>12</sup> valitaan toisistaan riippumatta vedystä ja C<sub>1-6</sub>-alkyylistä, tai R<sup>8</sup> ja R<sup>12</sup> muodostavat yhdessä sen typpi-atomin kanssa, johon ne kiinnittyvät, pyrrolidiini- tai piperidiinirenkaan;

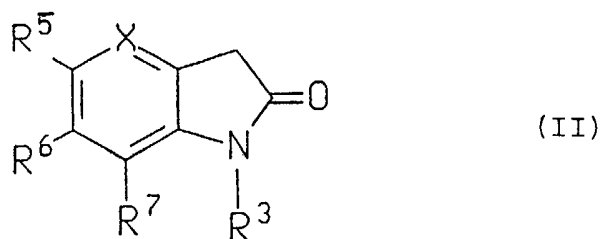
R<sup>9</sup> on vety tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli;

katkoviiva kuvaa mahdollista kaksoissidosta; ja aaltoviivat osoittavat, että yhdisteet esiintyvät (E)- ja/tai (Z)-stereoisomeereina, kun katkoviiva on kaksoissidos;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että saatetaan yhdiste, jolla on kaava III



jossa R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> ja R<sup>9</sup> ovat kuten edellä määriteltiin, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava II



jossa R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> ja X ovat kuten edellä määriteltiin, jolloin saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa katkoviiva kuvaa kaksoissidosta, ja

haluttaessa pelkistetään saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa katkoviiva kuvaa kaksoissidosta, jolloin

saadaan vastaava yhdiste, jossa katkoviiva kuvaa yksinkertaista sidosta, tai

haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa katkoviiva kuvaa kaksoissidosta ja  $R^3$  on vety, asyloidaan, jolloin saadaan vastaava yhdiste, jossa  $R^3$  on  $C_{1-6}$ -alkoksi-

karbonyyli, tai  
 haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa katkoviiva kuvaa kaksoissidosta ja  $R^3$  on vety, alkyloidaan alkoksikarbonyylialkylointiaineella, jolloin saadaan vastaava yhdiste, jossa  $R^3$  on  $C_{1-6}$ -alkoksikarbonyyli- $C_{1-6}$ -alkyyli, ja/tai

haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,  
 t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyylimetyleeni]-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyylimetyleeni]-1,3-dihydro-1-etyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyylimetyleeni]-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyylimetyleeni]-1,3-dihydro-1-etyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyylimetyleeni]-6-kloori-1,3-dihydro-1-metoksi-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyylimetyleeni]-6-kloori-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-bromi-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

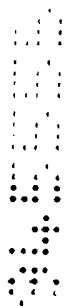
5 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-bromi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

10 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-5-syklopentylioksi-1,3-dihydro-1-etyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni;

15 3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-6-metoksi-1,3-dihydro-1-metyyli-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-oni; tai

3-[[3-(bisyklo[2.2.1]hept-2-yylioksi)-4-metoksi-fenyyli]metyleeni]-2,3-dihydro-N,N-dimetyyli-2-okso-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-1H-indoli-5-sulfonamidi.

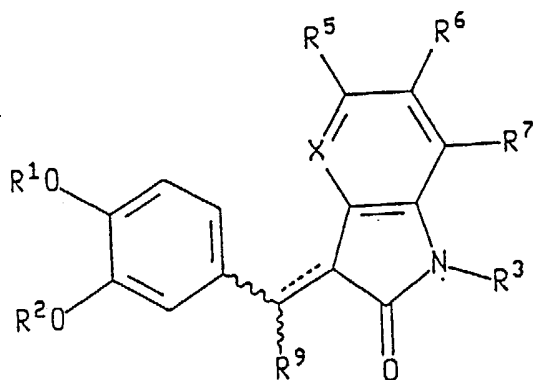


### Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 2H-indol-2-on -derivat med formeln I

5

10



(I)

15

där X är N eller CR<sup>4</sup>;

R<sup>1</sup> är C<sub>1-4</sub>-alkyl eller fenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl;

R<sup>2</sup> är fenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cykloalkyl eller C<sub>6-12</sub>-polycykloalkyl;

eller R<sup>1</sup> och R<sup>2</sup> är tillsammans med de syreatomer, vid vilka de är bundna, en etylenbrygga, som bildar en ring med 6 atomer;

R<sup>3</sup> är väte, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkyloxikarbonyl, C<sub>1-6</sub>-alkyloxi, C<sub>1-6</sub>-alkoxikarbonyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> eller -C<sub>1-6</sub>-alkyl-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

25

R<sup>10</sup> och R<sup>11</sup> väljs oberoende av varandra från väte och C<sub>1-6</sub>-alkyl, eller R<sup>10</sup> och R<sup>11</sup> bildar tillsammans med det kväve, vid vilket som de är bundna en pyrrolidin- eller piperidinring;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> och R<sup>7</sup> väljs oberoende av varandra från följande: väte, halogen, C<sub>1-8</sub>-alkoxi, C<sub>3-7</sub>-cykloalkyloxi, hydroxi, C<sub>2-6</sub>-acyloxi, nitro, NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkylkarbonyl, fenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxi och C<sub>6-12</sub>-polycykloalkoxi eller vilken som helst av kombinationerna R<sup>4</sup> och R<sup>5</sup>, R<sup>5</sup> och R<sup>6</sup> eller R<sup>6</sup> och R<sup>7</sup>, av vilka tillsammans bildas -OCH<sub>2</sub>O- eller -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, så att när de väljs tillsammans

35

med de kolatomer, vid vilka de är bundna, bildar de i motsvarande ordning en ring med 5 eller 6 atomer;

$R^8$  och  $R^{12}$  väljs oberoende av varandra från väte och  $C_{1-6}$ -alkyl, eller  $R^8$  och  $R^{12}$  bildar tillsammans med den kväveatom, vid vilken de är bundna, en pyrrolidin- eller piperidinring;

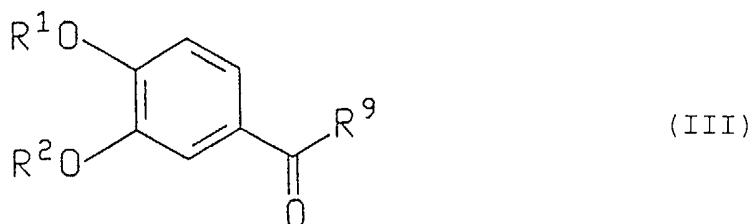
$R^9$  är väte eller  $C_{1-6}$ -alkyl;

den streckade linjen anger en möjlig dubbelbindning; och

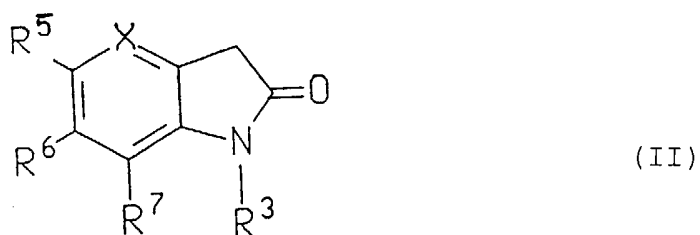
våglinjerna anger att föreningarna förekommer som (E)- och/eller (Z)-stereoisomerer, när den streckade linjen är en dubbelbindning;

eller för framställning av deras farmaceutiskt godtagbara salter, kännetecknat av att

en förening med formeln III



där  $R^1$ ,  $R^2$  och  $R^9$  är såsom ovan definierats, bringas att reagera med en förening med formeln II



där  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  och X är såsom ovan definierats, varvid erhålls föreningar enligt formeln I, i vilka den streckade linjen anger en dubbelbindning, och

om så önskas, reduceras den erhållna föreningen enligt formeln I, där den streckade linjen anger en dubbelbindning, varvid erhålls en motsvarande förening, där den streckade linjen anger en enkel bindning, eller

5 om så önskas, acyleras den erhållna föreningen enligt formel I, där den streckade linjen anger en dubbelbindning och  $R^3$  är väte, varvid erhålls en motsvarande förening, där  $R^3$  är  $C_{1-6}$ -alkoxikarbonyl, eller

10 om så önskas, alkyleras den erhållna föreningen enligt formel I, där den streckade linjen anger en dubbelbindning och  $R^3$  är väte, med ett alkoxikarbonylalkyleringsmedel, varvid erhålls en motsvarande förening, där  $R^3$  är  $C_{1-6}$ -alkoxikarbonyl- $C_{1-6}$ -alkyl, och/eller

15 om så önskas omvandlas den erhållna föreningen enligt formel I till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att man framställer

3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoxi-fenyl]metylen]-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

20 3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoxi-fenyl]metylen]-1,3-dihydro-1-etyl-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

25 3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoxi-fenyl]metylen]-1,3-dihydro-1-metyl-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoxi-fenyl]metylen]-1,3-dihydro-1-etyl-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

30 3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoxi-fenyl]metylen]-6-klor-1,3-dihydro-1-metoxi-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoxi-fenyl]metylen]-6-klor-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E), 4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoksi-fenyl]metylen]-5-brom-1,3-dihydro-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

5 3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoksi-fenyl]metylen]-5-brom-1,3-dihydro-1-metyl-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoksi-fenyl]metylen]-5-klor-1,3-dihydro-1-metyl-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (Z),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

10 3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoksi-fenyl]metylen]-5-cyklopentyloxi-1,3-dihydro-1-etyl-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-2H-indol-2-on;

3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoksi-fenyl]metylen]-6-metoksi-1,3-dihydro-1-metyl-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-  
15 2H-indol-2-on; eller

3-[[3-(bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxi)-4-metoksi-fenyl]metylen]-2,3-dihydro-N,N-dimetyl-2-oxo-[1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ (E),4 $\alpha$ ]-1H-indol-5-sulfonamid.

