



C (45) Patentti myönnetty  
Patent meddelat 12 06 1989

(51) Kv.Ik./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 487/04  
// (C 07 D 487/04, 209:00, 239:00)

# SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

|                                                                                             |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| (21) Patentihakemus - Patentansökning                                                       | 834585   |
| (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag                                                           | 14.12.83 |
| (23) Alkupäivä - Giltighetsdag                                                              | 14.12.83 |
| (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig                                                   | 17.06.84 |
| (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -<br>Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad | 28.02.89 |
| (86) Kv. hakemus - Int. ansökan                                                             |          |
| (32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet                                        | 16.12.82 |

Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 3246932.2 Toteennäytetty-Styrkt

(71) Schering Aktiengesellschaft, Postfach 650311, Berlin, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Dieter Rahtz, Berlin, Andreas Huth, Berlin, Ralph Schmiechen, Berlin, Dieter Seidelmann, Berlin, Wolfgang Kehr, Berlin, Herbert Hans Schneider, Berlin, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)  
Claus Thyco Braestrup, Roskilde, Tanska-Danmark(DK)

(74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab

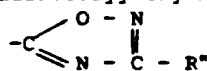
(54) Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten substituotujen 5H-pyrimido/5,4-b/-indoli-2-karboksyylihappestereiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara substituerade 5H-pyrimido/5,4-b/indol-2-karboxylsyrastrar

## (57) Tiivistelmä

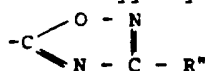
Uudet, substituoidut 5H-pyrimido(5,4-b)indolit, joiden yleinen kaava I on

jossa

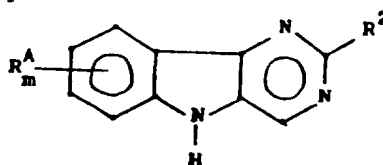
R<sup>2</sup> tarkoittaa oksadiatsolyyliryhmää



jossa R<sup>2</sup> on enintään 3 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä; halogeenia, C<sub>1-5</sub>-alkyyliä, sykloalkyyliä, aralkyyliä tai aryyliä, OR', SO<sub>n</sub>R', jossa n on 0, 1 tai 2, tai C(=O)-OR', jossa R' tarkoittaa vetyä, C<sub>1-5</sub>-alkyyliä, sykloalkyyliä, aralkyyliä tai aryyliä, C(=O)-Cl, C(=O)-N<sub>3</sub>, C(=O)-NH-NR<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, C(=O)-NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup> tai NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>, jossa R<sup>2</sup> ja R<sup>2</sup> tarkoittavat vetyä, C<sub>1-5</sub>-alkyyliä, C<sub>3-5</sub>-alkenyylä, sykloalkyyliä, aralkyyliä, aryyliä tai yhdessä viereisen typpiätomin kanssa 5- tai 6-jäsenistä, heterosyklisiä rengasta, ja R<sup>A</sup> tarkoittaa oksadiatsolyyliryhmää



jossa R<sup>2</sup> on enintään 3 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä; vetyä, halogeenia, nitroa, OR', SO<sub>n</sub>R', jossa n on 0, 1 tai 2, C(=O)-OR', jossa R' tarkoittaa vetyä, C<sub>1-5</sub>-alkyyliä, sykloalkyyliä, aralkyyliä tai aryyliä; C(=O)-Cl, C(=O)-NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup> tai NR<sup>2</sup>R<sup>2</sup>, jossa R<sup>2</sup> ja R<sup>2</sup> tarkoittavat vetyä, C<sub>1-5</sub>-alkyyliä, sykloalkyyliä, C<sub>3-5</sub>-alkenyylä, aralkyyliä, aryyliä tai yhdessä viereisen typpiätomin kanssa 5- tai 6-jäsenistä, heterosyklisiä rengasta; tai PO(OR)<sub>2</sub>, jossa R



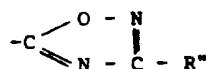
(I),

tarhoittaa C<sub>1-5</sub>-alkyyliä,  
ja jossa m on 0, 1, 2, 3 tai 4,  
valmistetaan useilla sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

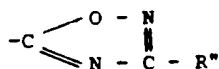
Yhdisteillä on voimakas sitoutumisaffiniteetti bentso-  
diazepiinireseptoreihin. Uudet yhdisteet sopivat käytettä-  
viksi psykofarmaseuttisissa valmisteissa.

#### (57) Sammandrag

Nya, substituerade 5H-pyrimido(5,4-b)indoler med den all-  
männa formeln I, i vilken R<sup>2</sup> betecknar oxadiazolylgruppen



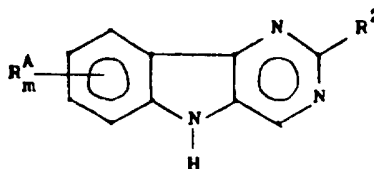
i vilken R'' betecknar en alkylgrupp med upp till 3 kolato-  
mer; halogen, C<sub>1-5</sub>-alkyl, cykloalkyl, aralkyl, eller aryl,  
OR', SO<sub>n</sub>R', i vilken n är 0, 1 eller 2, eller C(=O)-OR', i  
vilken R' betecknar väte, C<sub>1-5</sub>-alkyl, cykloalkyl, aralkyl  
eller aryl, C(=O)-Cl, C(=O)-N<sub>3</sub>, C(=O)-NH-NR''R''', C(=O)-NR''  
R''' eller NR''R''', i vilken R'' och R''' betecknar väte, C<sub>1-5</sub>-  
alkyl, C<sub>3-5</sub>-alkenyl, cykloalkyl, aralkyl, aryl eller till-  
sammans med den intilliggande kväveatomen en 5- eller 6-  
ledad, heterocyglisk ring, och R<sup>A</sup> betecknar oxadiazolyl-  
gruppen



i vilken R'' betecknar en alkylgrupp med upp till 3 kolato-  
mer; väte, halogen, nitro, OR', SO<sub>n</sub>R', var n är 0, 1 eller  
2, C(=O)-OR', i vilken R' betecknar väte, C<sub>1-5</sub>-alkyl, cyklo-  
alkyl, aralkyl, eller aryl; C(=O)-Cl, C(=O)-NR''R''', SO<sub>2</sub>NR''R'''  
eller NR''R''', i vilken R'' och R''' betecknar väte, C<sub>1-5</sub>-al-  
kyl, cykloalkyl, C<sub>3-5</sub>-alkenyl, aralkyl, aryl eller tillsammans  
med den intilliggande kväveatomen en 5- eller 6-ledad, hete-  
rocyklisk ring; eller PO(OR)<sub>2</sub>, i vilken R betecknar C<sub>1-5</sub>-  
alkyl, och vari m är 0, 1, 2, 3 eller 4,

framställes med ett flertal i och för sig kända förfaranden.

Föreningarna har en stark affinitet för bindning till  
bensodiazepinreceptorer. De nya föreningarna är lämpliga  
för användning i psykofarmaceutiska preparat.

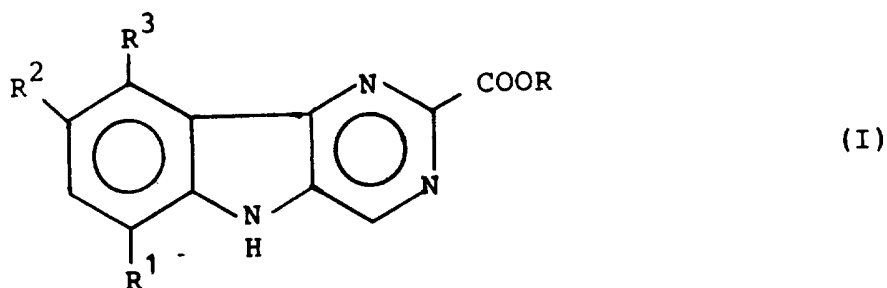


(1),

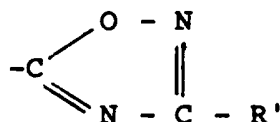
Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten substituoitujen 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoestereiden valmistamiseksi - Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara substituerade 5H-pyrimido[5,4-b]indol-2-karboxylsyraestrar

Keksintö koskee menetelmää uusien substituoitujen pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoestereiden valmistamiseksi. Näillä yhdisteillä on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ne vaikuttavat erityisesti keskushermostoon ja so-pivat käytettäväksi psykofarmaseuttisissa valmisteissa.

Keksinnön mukaisesti valmistettavilla 5H-pyrimido-[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoestereillä on yleinen kaava I



jossa R on C<sub>1-5</sub>-alkyyli, R<sup>1</sup> tarkoittaa vetyä tai nitroa, R<sup>2</sup> tarkoittaa vetyä, halogeenia, nitroa, ryhmää



jossa R' on C<sub>1-3</sub>-alkyyli, ryhmää OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, C(=O)-OR<sup>4</sup>, joissa R<sup>4</sup> on vety, C<sub>1-5</sub>-alkyyli, bentsyyli tai fenyyl, ryhmää C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> tai NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, joissa R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> ovat vety, C<sub>1-5</sub>-alkyyli tai C<sub>3-5</sub>-alkenyyl ja R<sup>3</sup> tarkoittaa vetyä, halogeenia tai ryhmää OR<sup>5</sup>, jossa R<sup>5</sup> on vety, C<sub>1-3</sub>-alkyyli tai bentsyyli.

Ellei toisin mainita, tarkoittaa halogeeni tässä hake-muksessa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Alkyyli-ryhmät ovat haarautumattomia tai haarautuneita ryhmiä ja alkenyyli on edullisesti allyyli.

On tunnettua, että selkärankaisten eläinten keskusher-

moston määrätyillä kohdilla on suuri spesifinen sitomisaffiniteetti 1,4- ja 1,5-bentsodiatsepiineihin nähden (Squires, R.F. ja Braestrup, C., Nature (London) 266 (1977) s. 734). Näitä kohtia kutsutaan bentsodiatsepiinireseptoreiksi.

On yllättävästi osoittautunut, että kaavan I mukaisilla 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyliihappoestereillä, huolimatta siitä, että niiden kemiallinen rakenne eroaa bentsodiatsepiineista, on suuri sitoutumisaffiniteetti bentsodiatsepiinireseptoreihin, niiden syrjäyttäessä radioaktiivisesti merkityn flunitratsepaamin bentsodiatsepiinireseptoreista.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on vastaavanlainen vaikutusspektri kuin flunitratsepaamilla. Niitä voidaan käyttää psykofarmaseuttisissa valmisteissa, esim. oraalisesti tai parenteraalisesti, ja niitä käytetään samalla tavalla kuin flunitratsepaamia.

#### Koeselostus

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologiset ominaisuudet määritettiin tutkimalla niiden kyky syrjäyttää radioaktiivisesti leimattu flunitratsepaami bentsodiatsepiinireseptoreista.

Alla olevassa taulukossa on annettu keksinnön mukaisten yhdisteiden syrjäyttämiskiivisuudet  $IC_{50}$ -arvoina.  $IC_{50}$ -arvo osoittaa sen konsentraation, jolla saadaan aikaan 50-prosenttinen  $^3H$ -flunitratsepaamin (1,0 nM, 0 °C) spesifisen sitoutumisen esto näytteissä (kokonaistilavuus 0,55 ml), joissa on esim. rotan aivomembraanisuspensiota.

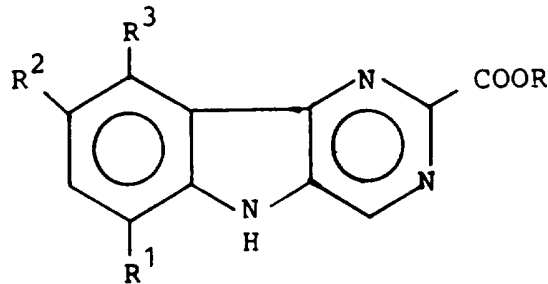
Syrjäyttämistesti suoritetaan seuraavasti:

0,5 ml rotan käsittelemättömän isoaivomembraanin suspensiota 25 nM  $KH_2PO_4$ :ssa, pH 7,1 (5-10 mg kudosta/näyte) inkuboidaan 40-60 minuuttia 0 °C:ssa yhdessä  $^3H$ -diatsepaamin (spesifinen aktiivisuus 14,4 Ci/mmoolia, 1,9 nM) tai  $^3H$ -flunitratsepaamin (spesifinen aktiivisuus 87 Ci/mmoolia, 1,0 nM) kanssa. Inkuboinnin jälkeen suspensio suodatetaan lasisuodattimen läpi, jäännös pestään kahdesti kylmällä puskuriliuoksella ja radioaktiivisuus mitataan tuikelaskurilla.

Koe toistetaan sitten, kuitenkin niin, että ennen ra-

dioaktiivisesti leimatun bentsodiatsepiinin lisäystä lisätään määrätty määrä tai ylimäärä yhdistettä, jonka syrjäyttämisaktiivisuus on tarkoitus mitata. Saatujen arvojen perusteella voidaan laskea IC<sub>50</sub>-arvot.

Taulukko



Syrjäyttämisaktiivisuus

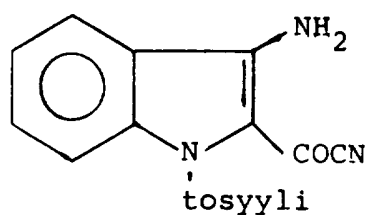
| R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> | R                             | IC <sub>50</sub> ng/ml in vitro |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 8-fenoksi                                        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 0,63                            |
| 9-Br                                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 0,3                             |
| 9-NO <sub>2</sub>                                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 0,5                             |
| 8-J                                              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 0,4                             |
| 8-CON(Me) <sub>2</sub>                           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 1,5                             |
| 8-SCH <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 0,1                             |
| 8-SO <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 0,4                             |
| 8-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 0,3                             |
| 8-N(allyyli) <sub>2</sub>                        | CH <sub>3</sub>               | 0,2                             |

Kaavan I mukaiset yhdisteet annetaan annosyksikköinä, jotka sisältävät 0,05-10 mg aktiivianetta fysiologisesti hyväksyttävässä kantaja-aineessa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään 0,1-300 mg:n päiväannoksina, erityisesti 1-30 mg:n päiväannoksina.

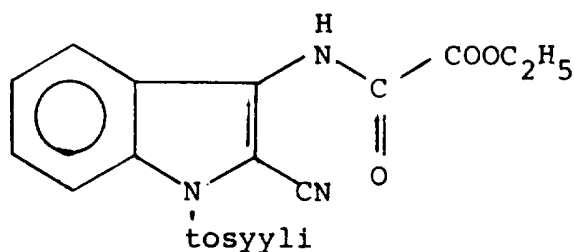
Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistus tapahtuu orgaanisessa kemiassa tunnettujen klassisten menetelmien mukaisesti, jolloin

a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R tarkoittaa etyyliä, kaavan II mukainen yhdiste



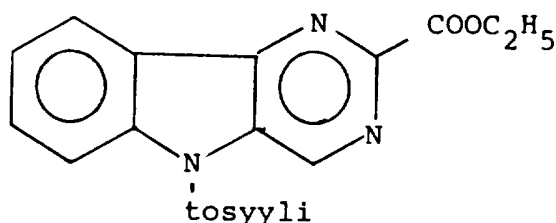
(II)

saatetaan reagoimaan oksaalihappoetyyliesterikloridin kanssa, jolloin saadaan kaavan III mukainen oksaalihappomonoetyyliesteri-mono-(2-syano-1-tosyyli-3-indolyyli)amidi



(III)

joka hydrataan, jolloin saadaan kaavan IV mukainen 5-tosyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri,



(IV)

jonka jälkeen poistetaan tosyylisuojaryhmä, ja haluttaessa

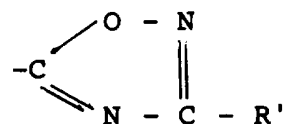
- 1) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on määritelmän puitteissa muu kuin etyyli, vaihtoesteröidään kohdassa a) saatu etyyliesteri tai
- 2) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>1</sup> ja/tai R<sup>2</sup> on nitro, nitrataan kohdassa a) saatu yhdiste, tai
- 3) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>2</sup> on amino, pelkistetään kaavan I mukainen yhdiste, jossa R<sup>2</sup>

on nitro, tai

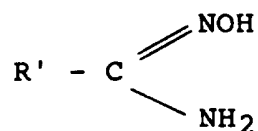
- 4) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on amino ja  $R^3$  on halogeeni, kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on amino ja  $R^3$  on vety, halogenoidaan o-asemassa, tai
- 5) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on dialkyyli- tai dialkenyyliamino, kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa  $R^2$  on amino, amino alkyloidaan tai alkenyloidaan, tai
- 6) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on halogeeni,  $OR^4$  tai  $SR^4$ , kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on amino, saatetaan reagoimaan laimennetun rikkihapon, halogeenivetyhapon kupari(I)halogenidin läsnäollessa,  $R^4OH:n$  tai  $(R^4)_2S:n$  kanssa, tai
- 7) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  tai  $R^3$  on halogeeni, kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  ja  $R^3$  ovat vetyjä, halogenoidaan, tai
- 8) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on  $C(=O)-OR^4$ , kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on halogeeni, karbonyloidaan sopivassa alkoholissa ja saatu yhdiste haluttaessa saippuoidaan, uudelleenesteröidään tai amidoidaan, tai
- 9) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on hydroksikarbonyyli, vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on bentsyylioksikarbonyyli, debentsyloidaan selektiivisesti hydraamalla, tai
- 10) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on  $OR^4$  tai  $NR^6R^7$ , kohdassa 9) saatu yhdiste muutetaan vastaavaksi halogeenikarbonyyliyhdisteeksi, ja tämä saatetaan reagoimaan kaavan  $R^4OH$  mukaisen alkoholin tai kaavan  $R^6R^7NH$  mukaisen amiinin kanssa, tai
- 11) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on  $SO_2NR^6R^7$ , kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on vety, saatetaan reagoimaan kloorisulfonihapon kanssa, ja näin saatu kloorisulfonyyliyhdiste saatetaan reagoimaan kaavan  $R^6R^7NH$  mukaisen amiinin kanssa,

jolloin kohdissa 6)-11)  $R^4$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  tarkoittavat samaa kuin kaavan I yhteydessä, tai

- 12) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  tarkoittaa ryhmää



jossa  $R'$  on  $C_{1-3}$ -alkyyli, kohdassa 8) saatu yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen amidoksiimin kanssa, jossa  $R'$  tarkoittaa  $C_{1-3}$ -alkyyliä, tai

- 13) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^3$  on OH, kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on  $OR^5$ , jossa  $R^5$  tarkoittaa samaa kuin edellä paitsi vetyä, hydrolysoidaan, tai
- 14) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^3$  on  $OR^5$ , jossa  $R^5$  tarkoittaa samaa kuin edellä paitsi vetyä, kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^3$  on hydroksi, saatetaan reagoimaan sopivan halogenidin kanssa.

Tosyyliiryhmän poislohkaisu tapahtuu vahvan emäksen avulla. Sopivia emäksiä ovat esim. alkalialkoholaatti ja alkalihydroksidi alkoholiliuoksessa. Reaktio tapahtuu seisottamalla huoneen lämpötilassa tai kuumentamalla samalla palautusjäähdyttäen.

Esteriryhmän  $-COOR$  läsnäollessa ja käsiteltäessä alkalilla kiehumapisteessä esteri hydrolysoituu osittain, ja se voidaan mahdollisesti muodostaa uudestaan käsittelemällä vastaavalla alkoholilla hapon läsnäollessa.



Esteriryhmän mahdollinen uudelleenesteröinti tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla alkoholilla ROH, esim. happamen katalysaattorin, kuten rikkihapon, p-tolueenihapon HCl:n tai  $\text{CuCl}_2$ :n läsnäollessa kiehumapisteessä.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  ja  $\text{R}^3$  ovat vetyjä, nitraus menetelmän 2) mukaisesti tapahtuu myös sinänsä tunnetulla tavalla. Niinpä voidaan lähtöaine saattaa reagoimaan väkevän typpihapon tai väkevän typpihapon ja väkevän rikkihapon seoksen kanssa lämpötilassa, joka on välillä 0-100 °C. Nitrauksessa käytetty happo on sekä reagenssi että liuotusaine. Käyttäessä 100 %:ista typpihappoa ja lisättäessä väkevää rikkihappoa nitroryhvät liittyvät mieluummin 6- ja 8-asemaan, 65 %:isella typpihapolla liitetään nitroryhmä mieluummin 6- tai 8-asemaan.

Muodostuneen nitroyhdisteen mahdollisesti jälkeensä suoritettava pelkistys vastaavaksi aminoyhdisteeksi tapahtuu myös sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Edullinen menetelmä on pelkistäminen vedyllä metallikatalysaattorin, kuten Raney-nikkelin, hienojakoisen platinan tai palladiumin läsnäollessa sopivalla kantaja-aineella, kuten hiilellä tai kalkilla, normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa. Mutta on myös mahdollista käyttää syntyvää vetyä, esimerkiksi käyttämällä sinkki/suolahappoa.

Näin saatu 8-aminoyhdiste voidaan halogenoida 9-asemassa halogeenihapolla hapettavassa liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa. 8-aminoyhdisteestä saadaan esim. vesipitoisella bromivedyllä 8-amino-9-bromi-yhdiste. Haluttaessa voidaan aminoryhmä sitten eliminoida sinänsä tunnetulla tavalla.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joissa on substituoitu  $\text{NR}^6\text{R}^7$ -ryhmä, saatetaan sopiva 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappesteri, joka on 8-substituoitu aminoryhmällä, sinänsä tunnetulla tavalla sopivassa liuottimessa emäksen läsnäollessa reagoimaan alkyyli- tai alkenyylihalogenidin, -tosylaatin tai -mesylaatin kanssa lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilasta aina reaktioseok-

sen kiehumalämpötilaan asti, edullisesti 20-120 °C:ssa.

Reaktioon sopivat kaikki proottiset ja aproottiset liuottimet edellyttäen, että ne ovat inerttejä reaktiokomponentteihin nähden. Esimerkkeinä voidaan mainita alifaattiset alkoholit, kuten metanoli, etanoli ja propanoli, ketonit, kuten asetoni ja metyyli-isobutyryliketoni, eetterit, kuten glykolidimetyylietteri ja dietyylietteri, sykliset eetterit, kuten tetrahydrofuraani ja dioksaani, sekä liuottimet, kuten dimetyyliformamidi, dimetyyliasetamidi ja N-metyylijpyrrolidoni.

Sopivia emäksiä ovat kaikki vahvat orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini, 4-dimetyyliaminopyridiini, etyleeni-di-isopropyyliamiini, diatsabisykloundekaani, -nonaani ja -oktaani. Voidaan myös käyttää alkalimetallikarbonaattia, kuten natrium- tai kaliumkarbonaattia, sekä alkoholaatteja, kuten kalium-tert.-butylaattia.

Aminoryhmän R<sup>2</sup> muuttaminen vastaaviksi hydroksi-, halogeeni- tai OR<sup>4</sup>-yhdisteiksi tapahtuu taas sinänsä tunnetulla tavalla Sandmeyer-reaktion mukaisesti.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden halogenointi menetelmän 7) mukaisesti tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla. Tätä tarkoitusta varten liuotetaan lähtöaine inerttiin liuottimeen ja saatetaan reagoimaan sopivan halogeenin, kuten kloorin tai bromin kanssa, mahdollisesti emäksisen katalysaattorin läsnäollessa 0-50 °C:n välisessä lämpötilassa. Esimerkkejä inerteistä liuottimista ovat klooratut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietyleeni jne. Sopivia emäksisiä katalysaattoreita ovat pyridiini ja substituoidut pyridiinit, kuten 4-dimetyyliaminopyridiini. Kloorauksessa voidaan emäksinen katalysaattori jättää pois.

Jodin liittämiseksi käytetään tarkoituksenmukaisesti ei ainoastaan alkuainejodia, vaan jodin ja jodihapon seosta, jolloin reaktio edullisesti suoritetaan jäätekassa 80-100 °C:n lämpötilassa protonikatalyyysiä käyttäen.

Halogeeniyhdiste, erityisesti 8-jodiyhdiste, voidaan lisäksi karbonyloida palladium(II)asetaatilla ja hiilimonoksidilla alkoholeissa, kuten esimerkiksi bentsyylialkoholis-

sa, ja tertiäärisen amiinin, kuten esim. trietyyliamiinin, tributyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa. Näin saatu 8-bentsyylioksikarbonyyliyhdiste voidaan sitten tunnetulla tavalla saippuoida, uudelleenesteröidä tai saattaa reagoimaan kaavan  $R^6R^7NH$  mukaisen amiinin kanssa. Mutta 8-bentsyylioksikarbonyyliryhmä voidaan myös debentsyloidia selektiivisesti hydraamalla.

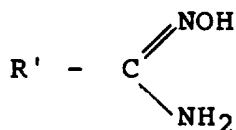
Uudelleenesteröintiä varten kuumennetaan esterää alkoholin  $R^4OH$  kanssa käyttämällä mukana katalyyttisiä määriä  $R^4ONa$  tai  $NaH$  3-6 tuntia 60-120 °C:n lämpötilassa. Uudelleenesteröinti voidaan mahdollisesti suorittaa alkoholin  $R^4OH$  kanssa happamen katalysaattorin, kuten p-tolueenihapon,  $HCl$ :n tai  $CuCl_2$ :n läsnäollessa. Vapaa 8-hydroksikarbonyyliyhdiste voidaan sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa halogeenikarbonyyliyhdisteeksi, esim. tionyylikloridin kanssa kloorikarbonyyliyhdisteeksi.

Halogeenikarbonyyliyhdiste voidaan taas sinänsä tunnetulla tavalla saattaa reagoimaan kaavan  $R^6R^7NH$  mukaisen amiinin kanssa tai kaavan  $R^4OH$  mukaisen alkoholin kanssa.

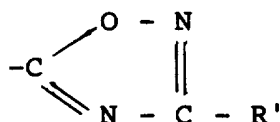
Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden sulfoklooraus menetelmän 11) mukaisesti tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla. Tätä tarkoitusta varten saatetaan lähtöaine reagoimaan kloorisulfonihapon kanssa, mahdollisesti inertin liuottimen, kuten metyleenikloridin tai kloroformin läsnäollessa. Vastaavien amiinisulfonihappojohdannaisien valmistamiseksi saatetaan näin valmistettu tuote reagoimaan  $R^6R^7NH$  mukaisen amiinin kanssa ja lämmitetään sitten 60-100 °C:n lämpötilassa.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa  $R^2$  tarkoittaa substituoitua oksadiatsolyyliryhmää, voidaan lähtöaineena käyttää vastaavaa karboksyylihappoa tai vastaavaa karboksyylihapoamia.

Menetelmän 12) mukaisesti saatetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on  $C(=O)OR^4$ , sinänsä tunnetulla tavalla reagoimaan yhdisteen kanssa, jonka kaava on



kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, jossa R<sup>2</sup> tarkoittaa ryhmää



Esimerkki 1:

5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappo

Liuokseen, jossa oli 2,36 g 5-tosyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä 70 ml:ssa etanolia, lisättiin tipoittain argonatmosfäärissä liuos, jossa oli 0,365 g natriumia 35 ml:ssa etanolia. Sen jälkeen kuumennettiin palautusjäähdyttään 1/2 tuntia. Jäähdytettäessä kiteytynyt sakka suodatettiin pois ja kiteytettiin uudestaan vedestä. Saanto oli 0,12 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoa, sul.p. 265-268 °C.

Etanoliemäliuoksesta eristettiin haihduuttamalla ja uutamalla etikkahappoesterillä 0,3 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (vrt. esimerkkiä 2).

Lähtöaineena käytetty 5-tosyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri valmistettiin seuraavalla tavalla:

a) 5 g:aan 3-amino-1-tosyyli-indoli-2-karbonitriiliä lisättiin tipoittain hitaasti samalla hämmentäen ja jäällä jäähdyttään 10 ml oksaalihappoetyyliesterikloridia. Kokkaremainen reaktioseos hienonnettiin samalla hämmentäen metanolin kanssa ja suodatettiin. Saanto oli 4,8 g oksaalihappomonoetyyliesteri-mono-(2-syano-1-tosyyli-3-indolyyli)amidia. Sul.p. 156-157 °C.

b) 3,2 g oksaalihappomonoetyyliesteri-mono-(2-syano-1-tosyyli-3-indolyyli)amidia hydrattiin 480 ml:ssa etanolia samalla

lisäten 6 g Raney-nikkeliä huoneen lämpötilassa normaalipaineessa. Vedyn imeytyminen kesti noin 20 tuntia. Liuos, josta katalysaattori oli suodatettu pois, haihdutettiin, ja haihdutusjäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen yhtä suuria osia tolueenia ja etikkahappoesteriä. Näin saatiin 0,4 g 5-tosyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, jonka sul.p. oli 175-178 °C.

c) 10 g 1,4-dihydro-5-tosyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä kuumennettiin samalla palautusjäähdyttämällä argonatmosfäärissä 200 ml:ssa ksyleeniä 5 g:n kanssa 10 %:sta Pd-hiiltä 10 tuntia. Sen jälkeen poistettiin palladiumhiili ja suodos haihdutettiin, jolloin haihdutusjäännös uudelleenkiteyttämisen jälkeen etikkahappoesterin ja eetterin seoksesta antoi 5 g 5-tosyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 187-189 °C.

Esimerkki 2:

5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

12 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoa (esimerkki 1) suspendoitiin 50 ml:aan etanolia ja kuumennettiin samalla lisäten 1,1 ml väkevää rikkihappoa argonatmosfäärissä 8 tuntia samalla palautusjäähdyttämällä. Sen jälkeen reaktioseos haihdutettiin ja jäännös liuotettiin metyleenikloridiin ja veteen. Metyleenikloridifaasi pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin. Haihdutusjäännös kiteytettiin uudestaan etanolista. Saanto 1,1 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 244-246 °C.

Esimerkki 3:

5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappo-n-propyyliesteri

0,5 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 2) kuumennettiin 5 ml:ssa n-propanolia käyttäen mukana spaattelinkärjellistä p-tolueenisulfonihappoa 45 tuntia samalla palautusjäähdyttämällä. Sen jälkeen reaktioseos haihdutettiin ja kiteytettiin uudestaan isopropanolista käsittelemällä aktiivihiehillä.

Saanto 0,15 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappo-n-propyyliesteriä, sul.p. 222-224 °C.

Esimerkki 4:6,8-dinitro-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappo

0,1 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoa (esimerkki 1) liuotettiin 1 ml:aan 100 %:ista typpihappoa ja 0,5 ml:aan väkevää rikkihappoa ja hämmennettiin yhden tunnin ajan huoneen lämpötilassa sekä yhden tunnin ajan 60 °C:ssa. Kahden päivän jälkeen reaktioseos kaadettiin jäihin, saostuneet kiteet liuotettiin natriumhydroksidiin ja kiteet saostettiin uudestaan liuoksesta hapottamalla typpihapolla. Saanto oli 0,05 g 6,8-dinitro-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoa, sul.p. 269-272 °C.

Esimerkki 5:6,8-dinitro-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

Argonatmosfäärissä kuumennettiin 0,2 g 6,8-dinitro-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoa (esimerkki 5) 20 ml:ssa etanolia lisäten 1 ml väkevää rikkihappoa, samalla palautusjähdyttäen 8 tuntia. Sen jälkeen liuos väkevöitiin puoleen ja liuotettiin metyleenikloridiin. Liuos pestiin ensin vedellä, sen jälkeen natriumbikarbonaattiliuoksella ja sen jälkeen uudestaan vedellä, kuivatettiin ja väkevöitiin. Saanto oli 0,18 g 6,8-dinitro-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 295-299 °C.

Esimerkki 6:6- ja 8-nitro-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

0,325 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 2) hämmennettiin 6 ml:ssa 65 %:ista typpihappoa 15 minuuttia huoneen lämpötilassa, sen jälkeen tunnin ajan 70 °C:ssa. Sen jälkeen reaktioseos kaadettiin jääveteen ja uutettiin etikkahappoesterillä. Kerätyt etikkahappouuttet haihdutettiin ja haihdutusjäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen yhtä suuria osia metyleenikloridia ja asetonia sisältävää seosta. Tällöin saatiin 0,12 g 6-nitro-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (sul.p. 318-325 °C) ja 0,023 g 8-nitro-5H-pyrimido-

[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 304-306 °C.

Esimerkki 7:

8-amino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

1,5 g 8-nitro-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 6) hydrattiin 90 ml:ssa seosta, jossa oli yhtä suuret osat tetrahydrofuraania ja metanolia lisäämällä 0,21 g 10 %:ista palladiumhiiltä normaalilämpötilassa ja 70 bar'in vetypaineessa. Liuos, josta katalyysaattori oli poistettu, haihdutettiin, haihdutusjäännös liuotettiin etikkahappoesteriin ja pieneen määrään etanolia, suodatettiin ja haihdutettiin 3/4:aan. Sakkana saatiin 0,400 g 8-amino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 256-258 °C.

Esimerkki 8:

8-diallyyliamino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

0,4 g 8-amino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 7) hämmennettiin 8 ml:ssa etanolia 0,16 ml:n kanssa diatsabisykloundekaania ja 0,25 ml:n kanssa allyylibromidia argonatmosfäärissä 5 tuntia 50-60 °C:ssa. Sen jälkeen reaktioliuos haihdutettiin, ja haihdutusjäännös liuotettiin etikkahappoesteriin. Tämä liuos pestiin ensin vedellä, sen jälkeen natriumbikarbonaattiliuoksella ja lopuksi taas vedellä, kuivattiin natriumsulfaattilla ja väkevöitiin. Saatiin 0,18 g 8-diallyyliamino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 188-190 °C.

Esimerkki 9:

8-jodi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

2 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 2) 20 ml:ssa jäätikkoa sekoitettiin 0,5 ml:n kanssa vettä, 0,12 ml:n kanssa väkevää rikkihappoa, 336 mg:n kanssa jodihappoa ja 878 mg:n kanssa jodia, ja seosta

hämmennettiin 2,5 tuntia 90 °C:ssa. Väkevöimisen jälkeen sekoitettiin 50 ml:n kanssa vettä, ja seos tehtiin varovaisesti alkaliseksi ammoniakilla ja suodatettiin. Saatiin 2,81 g 8-jodi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 264-266 °C.

Esimerkki 10:

8-bromi-5H-pyrimido [5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

1,15 g 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 2) liuotettiin 50 ml:aan kloroformia ja 5,3 ml:aan pyridiiniä ja siihen sekoitettiin tipoittain 1 g (0,33 ml) bromia 10 ml:ssa kloroformia huoneen lämpötilassa. Kuuden tunnin sekoittamisen jälkeen liuos väkevöitiin, tiiviste liuotettiin 30 ml:aan vettä ja tehtiin alkaliseksi ammoniakilla, minkä jälkeen siihen kerrostettiin etikkahappoesteriä, seos ravisteltiin ja suodatettiin. Saatiin 0,86 g 8-bromi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 286-290 °C (hajoten).

Esimerkki 11:

8-N,N-dimetyylisulfoniamido-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

486 mg 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 2) lisättiin hitaasti 4 °C:ssa 2 ml:aan kloorisulfonihappoa. Sen jälkeen kuumennettiin varovaisesti 80 °C:seen ja hämmennettiin vielä 30 minuuttia tässä lämpötilassa. Jäähdyttämisen jälkeen seos lisättiin tipoittain 25 ml:aan jäätä (voimakas reaktio). Sen jälkeen neutraloitiin 40 %:isella vesipitoisella dimetyyliaminoliuoksella. Liukene maton jäännös suodatettiin pois ja suodos ravisteltiin 3 kertaa kulloinkin 50 ml:lla etikkahappoesteriä. Orgaaniset faasit pestiin kerran kyllästetyllä keittosuolaliuoksella, kuivattiin kalsiumsulfaatilla, suodatettiin ja väkevöitiin. Tiiviste kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen metyleenikloridi/etanolia suhteessa 10:1 eluointiaineena ja saatiin 105 mg 8-N,N-dimetyylisulfoniamido-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 299-301 °C (hajoten).



Esimerkki 12:8-bentsyylioksikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihapoetyyliesteri

700 mg 8-jodi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihapoetyyliesteriä (esimerkki 9) kuumennettiin 12 ml:ssa bentsyylialkoholia 0,5 ml:n kanssa tri(n)butyyliamiinia hiilimonoksidiatmosfäärissä 110 °C:ssa, sekoitettiin 20 mg:n kanssa palladium(II)asetaatia ja hämmennettiin 3 tuntia 110 °C:ssa. Bentsyylialkoholin poistislaamisen jälkeen öljypumpputyhjössä liuotettiin dimetyyliformamidiin ja etanoliin, ja katalysaattori suodatettiin pois. Sen jälkeen jäännös väkevöitiin, hämmennettiin etanolin kanssa ja suodatettiin. Saatiin 501 mg 8-bentsyylioksikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihapoetyyliesteriä, sul.p. 271-272 °C.

Esimerkki 13:8-hydroksikarbonyyli-5-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihapoetyyliesteri

1,18 g 8-bentsyylioksikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihapoetyyliesteriä (esimerkki 12) hydratettiin seoksessa, jossa oli 60 ml N-metyyli-pyrrolidonia 20 ml metanolia ja 10 ml 1N suolahappoa, 498 mg:n kanssa palladiumhiiltä (10 %) 2 tuntia huoneen lämpötilassa 1 bar'in vetypaineessa. Suodatettiin piihappogeelillä ja jäännös väkevöitiin. Jäännös hämmennettiin etikkahappoesterin, etanolin ja petrolieetterin seokseen, ja saatiin 900 mg 8-hydroksikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihapoetyyliesteriä hydrokloridin muodossa.

Esimerkki 14:8-kloorikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihapoetyyliesteri

184 mg 8-hydroksikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]-indoli-2-karboksylihapoetyyliesteriä (esimerkki 14) kuumennettiin samalla palautusjäähdyttäen 5 ml:ssa tionyylikloridia käyttämällä mukana yksi tippa dimetyyliformamidia. Väkevöimisen jälkeen seos saatettiin reagoimaan edelleen ilman puhdistamista.

Esimerkki 15:8-N,N-dimetyylikarbamoyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihappoetyyliesteri

180 mg 8-kloorikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihappoetyyliesteriä (esimerkki 14) suspendoitiin 5 ml:aan absoluuttista tetrahydrofuraania ja sekoitettiin sitten tipoittain dimetyyliamiinin 1 molaarisen tetrahydrofuraaniliuoksen kanssa pH-arvossa 8 ja 4 °C:n lämpötilassa. Sen jälkeen hämmennettiin 2 tuntia 4 °C:ssa. Siirrettiin veteen ja suodatettiin. Jäännös hämmennettiin etikkahappoesteri/etanoliin, jolloin saatiin 90 mg 8-N,N-dimetyylikarbamoyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihappoetyyliesteriä, sul.p. 289-292 °C (hajoten).

Esimerkki 16:8-N,N-diallyylikarbamoyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihappoetyyliesteri

Otsikkoyhdite valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 15.

Esimerkki 17:8-etoksikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihappoetyyliesteri

Suspensioon, jossa oli 150 mg 8-kloorikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihappoetyyliesteriä (esimerkki 14) 5 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin trietyyliamiinin liuos etanolissa pH-arvoon 8 asti ja 4 °C:n lämpötilassa. Sen jälkeen hämmennettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa, ja seos väkevöitiin. Jaettiin etikkahappoesteri/laimennettuun ammoniakkiin, minkä jälkeen orgaaninen faasi erotettiin, kuivatettiin, suodatettiin ja väkevöitiin. Kromatografoitiin piihappogeelillä metyleenikloridi/etanolilla 10:1 eluointiaineena, minkä jälkeen saatiin 70 mg 8-etoksikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksylihappoetyyliesteriä.

Esimerkki 18:8-metyyllitio-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

400 mg 8-amino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 7) kuumennettiin 4,8 ml:ssa dimetyylisulfidia argonatmosfäärissä 80 °C:seen. Sen jälkeen sekoitettiin 2,8 ml:n kanssa isoamyylinitriittiä, ja kuumennettiin 80 °C:ssa tunnin ajan. Väkevöimisen jälkeen kromatografoitiin piihappogeelillä käyttäen metyleenikloridi/etanolia 10:1 eluoimisaineena. Sopivien fraktioiden uudelleenkiteyttämisen jälkeen saatiin 130 mg 8-metyyllitio-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä, sul.p. 265-266 °C.

Esimerkki 19:8-amino-9-bromi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

1 g 8-amino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 7) sekoitettiin niin suuren määrän kanssa dimetyylisulfoksidia että muodostui kirkas liuos. Sen jälkeen lisättiin tipoittain 0-5 °C:ssa vastaava määrä 48 %:ista vesipitoista bromivetyä, ja sen jälkeen hämmennettiin vielä 2 tuntia tässä lämpötilassa. Saatiin 8-amino-9-bromi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä.

Esimerkki 20:9-bromi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri

Suspensioon, jossa oli 1 g 8-amino-9-bromi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä 70 ml:ssa etanolia, lisättiin 1,8 ml isoamyylinitriittiä. Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä yhden tunnin ajan ja väkevöitiin sen jälkeen. Saanto: 0,2 g 9-bromi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä.

Esimerkki 21:9-metoksi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyli-  
liesteri

Yhdiste valmistettiin 3-amino-4-metoksi-1-tosyyli-indoli-2-karbonitriilistä esimerkeissä 1 ja 2 selitetyn menetelmän avulla.

Lähtöaineena tarvittava 3-amino-4-metoksi-1-tosyyli-indoli-2-karbonitriili valmistettiin 2-amino-6-metoksibentsonitriilistä kirjallisuudessa 3-amino-1-tosyyli-indoli-2-karbonitriilin valmistamiseksi tunnetulla tavalla (Kenneth Clarke, William Richard Fox ja Richard M. Scrowston: J.Chem. Res. 1980 (2) 833-847).

Vastaavalla tavalla mutta lähtien 2-amino-4-metoksibentsonitriilistä valmistettiin 7-metoksi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri.

Esimerkki 22:9-hydroksi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyli-  
liesteri

Suspensioon, jossa oli 0,52 g 9-metoksi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 21) 50 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin 4 ml booritribromidin 1 molaarista metyleenikloridiliuosta. Reaktioseosta hämmennettiin yli yön argonatmosfäärissä. Sen jälkeen lisättiin tipoittein, samalla jäädyttäen jäävedellä, 2 ml etanolia reaktioseokseen. Lisättiin 500 ml eetteriä, minkä jälkeen 9-hydroksi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesterin sakka suodatettiin pois.

Esimerkki 23:9-bentsyylioksi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappo-  
etyyliesteri

Argonatmosfäärissä hämmennettiin liuos, jossa oli 0,2 g 9-hydroksi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä (esimerkki 22) 20 ml:ssa dimetyyliformamidia 0,2 g:n kanssa kaliumkarbonaattia 20 minuutin ajan. Sen jälkeen lisättiin 0,18 g bentsyylikloridia. Seosta hämmennettiin taas argonatmosfäärissä yli yön. Sen jälkeen haihdutettiin mah-

dollisimman huolellisesti tyhjössä. Haihdutusjäännös hämmennettiin veden kanssa. Veteenliukenemattomasta osasta saatiin kromatografoinnin jälkeen piihappogeelillä (eluointiaine metyleenikloridi/etanoli = 10:1) haluttu 9-bentsyylioksi-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri.

Esimerkki 24:

8-diallyyliamino-2-(3-etyyli-1,2,4-oksadiasol-5-yyli)-5H-pyrimido[5,4-b]indoli

- A. 150 mg 8-diallyyliamino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteriä hydrolysoitiin 25 ml:ssä 90 %:ista etanolia ja 200 mg:lla KOH. Saanto 130 mg 8-diallyyliamino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoa.
- B. 400 mg propioniamidoksiimia lisättiin 8-diallyyliamino-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoon sen jälkeen kun tämä oli saatettu reagoimaan 1,5 mmoolin kanssa (6 ml) tionyyli-imidatsolia kuivassa THF:ssä (tetrahydrofuraani). Seoksen annettiin seistä yön yli, minkä jälkeen se haihdutettiin. Haihdutusjäännökseen lisättiin 20 ml tolueenia, ja seosta kuumennettiin samalla palautusjäähdyttäen noin 2 tuntia. Lämmin seos suodatettiin ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 62 mg 8-diallyyliamino-2-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-5H-pyrimido[5,4-b]indolia. Sul.p. 175-184 °C.

Vastaavalla tavalla valmistettiin:

2-(3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli)-5H-pyrimido[5,4-b]indoli (sul.p. 250-257 °C) 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteristä, ja

2,8-di-[3-etyyli-1,2,4-oksadiatsol-5-yyli]-5H-pyrimido[5,4-b]indoli, sul.p. 244-257 °C 8-etoksikarbonyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteristä.

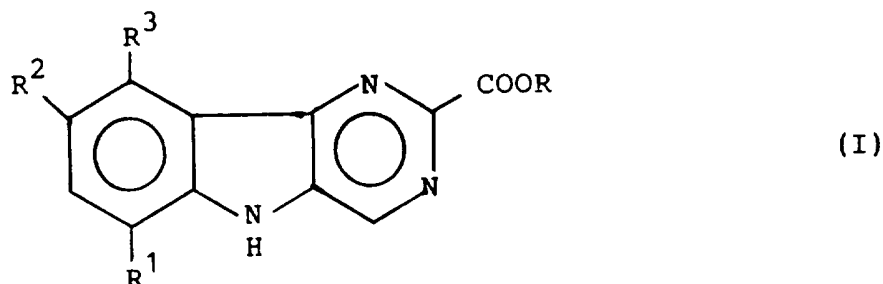
Esimerkki 25:

8-fenoksi-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyliesteri, sul.p. 136-139°C

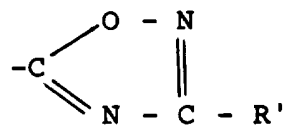
Valmistus tapahtuu esimerkkien 1 ja 2 mukaisesti lähtien 2-amino-5-fenoksi-1-tosyyli-indoli-3-karbonitriilistä, jonka sul.p. on 224-226°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä farmaseuttisesti käyttökelpoisten substituotujen 5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoestereiden valmistamiseksi, joiden yleinen kaava I on

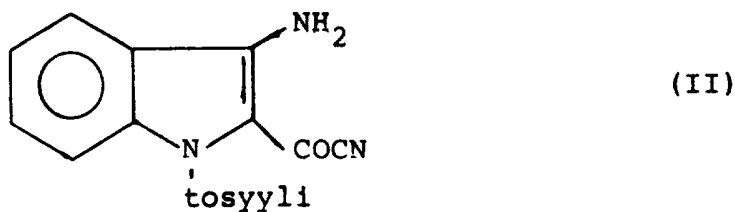


jossa R on C<sub>1-5</sub>-alkyyli, R<sup>1</sup> tarkoittaa vetyä tai nitroa, R<sup>2</sup> tarkoittaa vetyä, halogeenia, nitroa, ryhmää



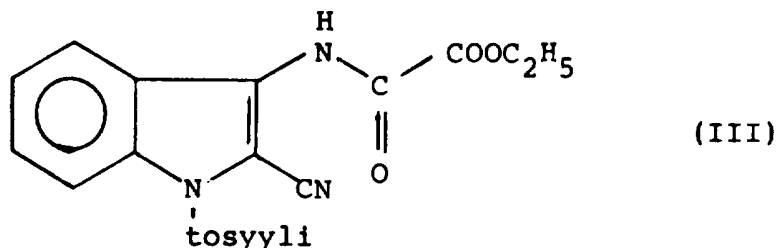
jossa R' on C<sub>1-3</sub>-alkyyli, ryhmää OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, C(=O)-OR<sup>4</sup>, joissa R<sup>4</sup> on vety, C<sub>1-5</sub>-alkyyli, bentsyyli tai fenyyli, ryhmää C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> tai NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, joissa R<sup>6</sup> ja R<sup>7</sup> ovat vety, C<sub>1-5</sub>-alkyyli tai C<sub>3-5</sub>-alkenyylit ja R<sup>3</sup> tarkoittaa vetyä, halogeenia tai ryhmää OR<sup>5</sup>, jossa R<sup>5</sup> on vety, C<sub>1-3</sub>-alkyyli tai bentsyyli, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R tarkoittaa etyyliä, kaavan II mukainen yhdiste

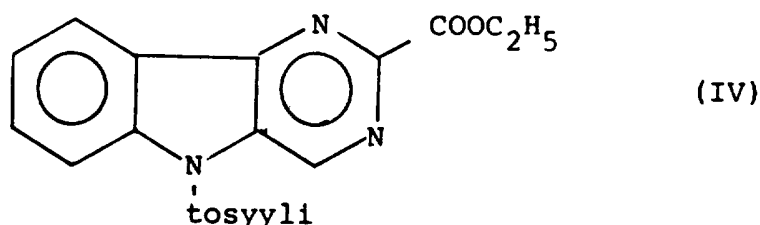


saatetaan reagoimaan oksaalihappoetyyliesterikloridin kans-

sa, jolloin saadaan kaavan III mukainen oksaalihiappomono-etyyliesteri-mono-(2-syano-1-tosyyli-3-indolyyli)amidi



joka hydrataan, jolloin saadaan kaavan IV mukainen 5-tosyyli-5H-pyrimido[5,4-b]indoli-2-karboksyylihappoetyyli-esteri,



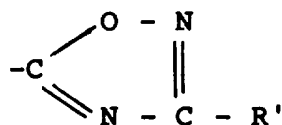
jonka jälkeen poistetaan tosyyliuojaryhmä, ja haluttaessa

- 1) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R on määritelmän puitteissa muu kuin etyyli, vaihtoesteröidään kohdassa a) saatu etyyliesteri tai
- 2) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>1</sup> ja/tai R<sup>2</sup> on nitro, nitrataan kohdassa a) saatu yhdiste, tai
- 3) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>2</sup> on amino, pelkistetään kaavan I mukainen yhdiste, jossa R<sup>2</sup> on nitro, tai
- 4) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>2</sup> on amino ja R<sup>3</sup> on halogeeni, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R<sup>2</sup> on amino ja R<sup>3</sup> on vety, halogenoidaan o-asemassa, tai
- 5) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>2</sup> on dialkyyli- tai dialkenyyliamino, kaavan I mukaisessa yhdisteessä, jossa R<sup>2</sup> on amino, amino alkyloidaan tai alke-

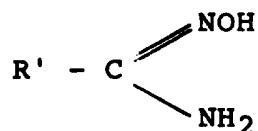
nylroidaan, tai

- 6) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on halogeeni,  $OR^4$  tai  $SR^4$ , kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on amino, saatetaan reagoimaan laimennetun rikkihapon, halogeenivetyhapon kupari(I)halogenidin läsnäollessa,  $R^4OH:n$  tai  $(R^4)_2S:n$  kanssa, tai
- 7) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  tai  $R^3$  on halogeeni, kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  ja  $R^3$  ovat vetyjä, halogenoidaan, tai
- 8) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on  $C(=O)-OR^4$ , kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on halogeeni, karbonylroidaan sopivassa alkoholissa ja saatu yhdiste haluttaessa saippuoidaan, uudelleenesteröidään tai amidoidaan, tai
- 9) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on hydroksikarbonyyli, vastaava kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on bentsyylioksikarbonyyli, debentsyloidaan selektiivisesti hydraamalla, tai
- 10) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on  $OR^4$  tai  $NR^6R^7$ , kohdassa 9) saatu yhdiste muutetaan vastaavaksi halogeenikarbonyyliyhdisteeksi, ja tämä saatetaan reagoimaan kaavan  $R^4OH$  mukaisen alkoholin tai kaavan  $R^6R^7NH$  mukaisen amiinin kanssa, tai
- 11) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  on  $SO_2NR^6R^7$ , kaavan I mukainen yhdiste, jossa  $R^2$  on vety, saatetaan reagoimaan kloorisulfonihapon kanssa, ja näin saatu kloorisulfonyyliyhdiste saatetaan reagoimaan kaavan  $R^6R^7NH$  mukaisen amiinin kanssa, jolloin kohdissa 6)-11)  $R^4$ ,  $R^6$  ja  $R^7$  tarkoittavat samaa kuin kaavan I yhteydessä, tai
- 12) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa  $R^2$  tarkoittaa ryhmää





jossa R' on C<sub>1-3</sub>-alkyyli, kohdassa 8) saatu yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan

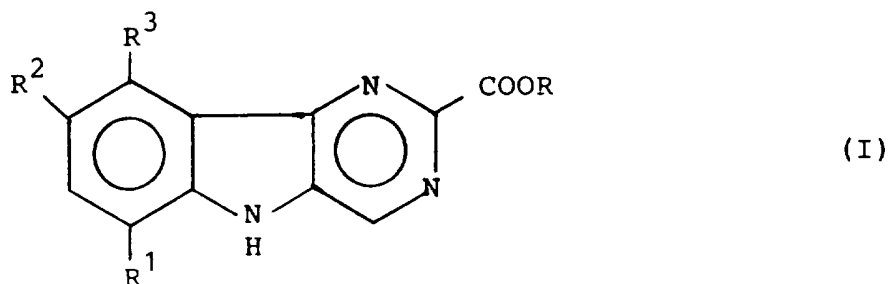


mukaisen amidoksiimin kanssa, jossa R' tarkoittaa C<sub>1-3</sub>-alkyyliä, tai

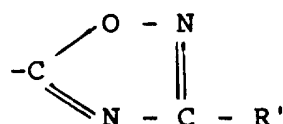
- 13) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>3</sup> on OH, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R<sup>3</sup> on OR<sup>5</sup>, jossa R<sup>5</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä paitsi vetyä, hydrolysoidaan, tai
- 14) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R<sup>3</sup> on OR<sup>5</sup>, jossa R<sup>5</sup> tarkoittaa samaa kuin edellä paitsi vetyä, kaavan I mukainen yhdiste, jossa R<sup>3</sup> on hydroksi, saatetaan reagoimaan sopivan halogenidin kanssa.

#### Patentkrav

Förfarande för framställning av farmaceutiskt användbara substituerade 5H-pyrimido[5,4-b]indol-2-karboxylsyror med den allmänna formeln I

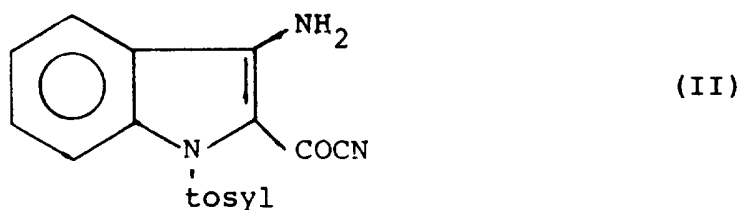


i vilken R är C<sub>1-5</sub>-alkyl, R<sup>1</sup> betecknar väte eller nitro, R<sup>2</sup> betecknar väte, halogen, nitro, en grupp

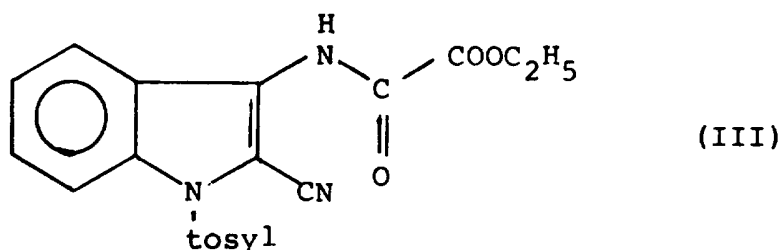


i vilken R' är C<sub>1-3</sub>-alkyl, en grupp OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, C(=O)-OR<sup>4</sup>, i vilka R<sup>4</sup> är väte, C<sub>1-5</sub>-alkyl, bensyl eller fenyl, en grupp C(=O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> eller NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, i vilka R<sup>6</sup> och R<sup>7</sup> är väte, C<sub>1-5</sub>-alkyl eller C<sub>3-5</sub>-alkenyl och R<sup>3</sup> betecknar väte, halogen eller en grupp OR<sup>5</sup>, i vilken R<sup>5</sup> är väte, C<sub>1-3</sub>-alkyl eller bensyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

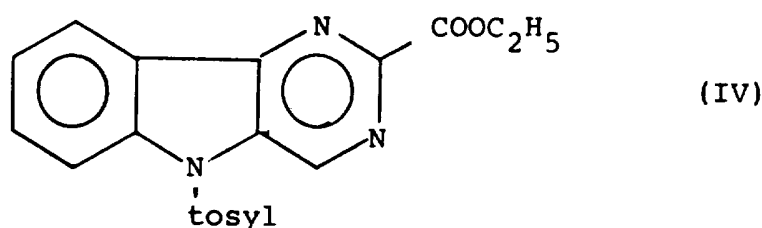
a) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R betecknar etyl, en förening med formeln II



omsätts med oxalsyraetylesterklorid, varvid erhålls oxal-syramonoetylester-mono-(2-cyano-1-tosyl-3-indolyl)amid med formeln III



som hydreras, varvid erhålls 5-tosyl-5H-pyrimido[5,4-b]-indol-2-karboxylsyraetylester med formeln IV

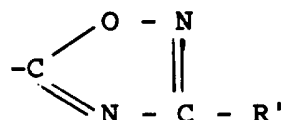


varefter avlägsnas tosylskyddsgruppen,  
och, om så önskas

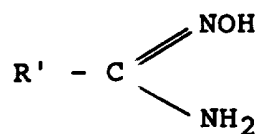
- 1) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R inom definitionen är annat än etyl, omförestas den i punkten a) erhållna etylestern, eller
- 2) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R<sup>1</sup> och/eller R<sup>2</sup> är nitro, nitreras den i punkten a) erhållna föreningen, eller
- 3) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R<sup>2</sup> är amino, reduceras en förening med formeln I, i vilken R<sup>2</sup> är nitro, eller
- 4) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R<sup>2</sup> är amino och R<sup>3</sup> är halogen, halogeneras en förening med formeln I, i vilken R<sup>2</sup> är amino och R<sup>3</sup> är väte, i o-ställningen, eller
- 5) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R<sup>2</sup> är en dialkyl- eller dialkenylamino, alkyleras eller alkenyleras amino i en förening med formeln I, i vilken R<sup>2</sup> är amino, eller
- 6) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R<sup>2</sup> är halogen, OR<sup>4</sup> eller SR<sup>4</sup>, omsätts en förening med

formeln I, i vilken  $R^2$  är amino, med utspädd svavelsyra, halogenvätesyra i närvaro av koppar(I)halogenid,  $R^4OH$  eller  $(R^4)_2S$ , eller

- 7) för framställning av en förening med formeln I, i vilken  $R^2$  eller  $R^3$  är halogen, halogeneras en förening med formeln I, i vilken  $R^2$  och  $R^3$  är väte, eller
- 8) för framställning av en förening med formeln I, i vilken  $R^2$  är  $C(=O)-OR^4$ , karbonyleras en förening med formeln I, i vilken  $R^2$  är halogen, i en lämplig alkohol, och den erhållna föreningen, om så önskas, förtvålas, omförest-ras eller amideras, eller
- 9) för framställning av en förening med formeln I, i vilken  $R^2$  är hydroxikarbonyl, debensyleras den motsvarande fö-reningen med formeln I, i vilken  $R^2$  är bensyloxikarbo-nyl, genom att hydrera selektivt, eller
- 10) för framställning av en förening med formeln I, i vilken  $R^2$  är  $OR^4$  eller  $NR^6R^7$ , omvandlas den i punkten 9) er-hållna föreningen till den motsvarande halogenkarbonyl-föreningen, och denna omsätts med en alkohol med formeln  $R^4OH$  eller en amin med formeln  $R^6R^7NH$ , eller
- 11) för framställning av en förening med formeln I, i vilken  $R^2$  är  $SO_2NR^6R^7$ , omsätts en förening med formeln I, i vilken  $R^2$  är väte, med klorsulfonsyra och den så erhåll-na klorsulfonylföreningen omsätts med en amin med for-meln  $R^6R^7NH$ ,  
varvid i punkterna 6)-11)  $R^4$ ,  $R^6$  och  $R^7$  betecknar det-samma som vid formeln I, eller
- 12) för framställning av en förening med formeln I, i vilken  $R^2$  betecknar en grupp



omsätts en i punkten 8) erhållen förening med en amid-oxim med formeln



vari R' betecknar C<sub>1-3</sub>-alkyl, eller

- 13) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R<sup>3</sup> är OH, hydrolyseras en förening med formeln I, i vilken R<sup>3</sup> är OR<sup>5</sup>, vari R<sup>5</sup> betecknar detsamma som ovan förutom väte, eller
- 14) för framställning av en förening med formeln I, i vilken R<sup>3</sup> är OR<sup>4</sup>, vari R<sup>5</sup> betecknar detsamma som ovan förutom väte, omsätts en förening med formeln I, i vilken R<sup>3</sup> är hydroxi, med en lämplig halogenid.

#### Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 68 829, 73 427 (C 07 D 471/04).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

The Journal of organic chemistry 38 (1973):19, p. 3324-50

Khim Geterosikl. Soedin 9 (1980), p. 1278-82 (CA:94 (1988)-121446).