



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 176606

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 401/12

Styret for det industrielle rettsvern

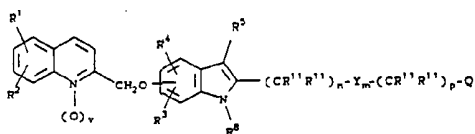
(21) Søknadsnr	903678	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	21.08.90	(85) Videreføringsdag	22.08.89, US, 397144
(24) Løpedag	21.08.90	(30) Prioritet	18.07.90, US, 552300
(41) Alm. tilgj.	21.03.91		
(44) Utlegningsdato	23.01.95		
(71) Patentsøker	Merck Frosst Canada Inc, 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, QC H9H 3L1, CA		
(72) Oppfinner	Petpiboon Prasit, Kirkland, QC, CA Rejean Fortin, Montreal, QC, CA John H. Hutchinson, St. Laurent, QC, CA Michell L. Belley, St. Laurent, QC, CA Serge Léger, Dollard-des-Ormeaux, QC, CA John Gillard, Baie d'Urfe, QC, CA Richard Frenette, Laval, QC, CA		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Oslo		

(54) Benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive (kinolin-2-ylmetoksy)-indoler

(56) Anførte publikasjoner EP A 166591, EP A 206751, EP A 271287, EP A 275667

(57) Sammendrag

Terapeutisk virksomme (kinolin-2-yl-metoksy)-indoler med den generelle formel I:



hvor

R¹, R², R³, R⁴ og R¹⁰ uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, -C(OH)R¹¹, -CO₂R¹², -SR¹⁴, -S(O)R¹⁴, -S(O)₂R¹⁴, -S(O)₂NR¹⁵R¹⁵, -OR¹⁵, -NR¹⁵R¹⁵, -C(O)R¹⁶ eller -(CH₂)₂R²¹; R⁵ er hydrogen, CH₃, CF₃, -C(O)H, X¹-R⁶ eller X²-R⁷; R⁶ og R⁹ uavhengig av hverandre er alkyl, alkenyl, -(CH₂)₄Ph(R¹⁰)₂ eller -(CH₂)₄Th(R¹⁰)₂; R⁷ er -CF₃ eller R⁶; R⁸ er hydrogen eller X³-R⁹; hver R¹¹ uavhengig av de øvrige er hydrogen eller lavere alkyl, eller to grupper R¹¹ på det samme karbonatom er bundet sammen til en sykloalkylring med 3-6 karbonatomer; R¹² er hydrogen, lavere alkyl eller -CH₂R²¹; R¹³ er lavere alkyl eller -(CH₂)₂R²¹; R¹⁴ er -CF₃ eller R¹³; R¹⁵ er hydrogen, -C(O)R¹⁶

eller R¹³, eller to grupper R¹⁵ på det samme nitrogenatom kan være bundet sammen til en monosyklisk, heterosyklisk ring med 4-6 atomer inneholdende inntil to heteroatomer valgt blant O, S og N; R¹⁶ er hydrogen -CF₃, lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkynyl eller -(CH₂)₂R²¹; R¹⁷ er -(CH₂)₂-C(R¹⁸R¹⁸)-(CH₂)₂-R¹⁹ eller -CH₂C(O)NR¹⁵R¹⁵; R¹⁸ er hydrogen eller lavere alkyl; R¹⁹ er a) en monosyklisk eller bisyklisk heterosyklisk ring inneholdende fra 3-9 kjernekarbonatomer og 1 eller 2 kjerneheteroatomer valgt blant N, S og O, idet hver ring i det heterosykliske radikal utgjøres av 5 eller 6 atomer, eller b) radikallet W-R²⁰; R²⁰ er alkyl eller -C(O)R²³; R²¹ er fenyl substituert med 1 eller 2 grupper R²²; R²² er hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkyltio, lavere alkylsulfonyl, lavere alkylkarbonyl, -CF₃, -CN, -NO₂ eller -N₃; R²³ er alkyl, sykloalkyl eller en monosyklisk monoheterosyklisk ring; R²⁴ er resten av en standard aminosyre, eller R¹⁸ og R²⁴, når de er bundet til samme nitrogenatom, kan være ringsluttet til en prolinrest; m er 0-1; n er 0-3; p er 1-3

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye, terapeutisk aktive (kinolin-2-ylmetoksy)-indoler.

I europeiske patentsøknader nr. 166 591 og 275 667 beskrives en klasse av forbindelser på indolbasis som oppviser aktivitet som hhv. prostaglandinantagonister og inhibitorer av leukotrienbiosyntesen. I europeiske patentskrifter nr. 181 568 og 200 101 beskrives en klasse av forbindelser som inneholder to aromatiske kjerner, og som angis å oppvise aktivitet som lipoksygenaseinhibitorer. I europeisk patentskrift nr. 279 263 beskrives en klasse av indoler, benzofuraner og benzotiofener, som angis å være aktive som lipoksygenaseinhibitorer. I US patentskrift nr. 4 629 733 beskrives nye indolinoner som er antitrombotiske og inhiberer både fosfodiesterase og tumor-metastasis. Kjemisk fremstilling av kinolylindoler er omtalt av Sheinkman et al., Chem. Ab., vol. 67, 54017 (1967), uten at det er nevnt noen anvendelse for slike forbindelser. Et antall N-acylderivater av indol-3-eddiksyre er omtalt som potensielle antiinflammatoriske midler av Biniecki et al., Chem Ab., vol. 98, 197936 (1983) av Pakula et al., Chem. Ab., vol. 105, 190835 (1986) og i britisk patentskrift nr. 1 228 848.

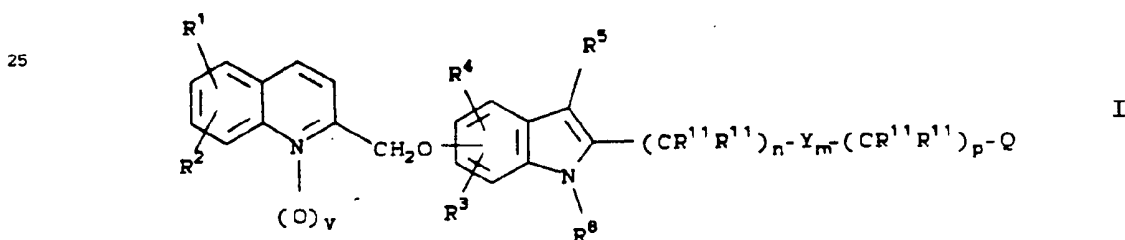
Den foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av forbindelser som er aktive som leukotrienbiosynteseinhibitorer.

Som følge av deres virkning som leukotrienbiosynteseinhibitorer er de nye forbindelser anvendelige som antiastmatiske, antiallergiske og antiinflammatoriske midler, og de er anvendelige for behandling av allergisk rhinitis og kronisk bronkitt og for å forbedre tilstanden ved hudsykdommer, som f.eks. psoriasis og atopisk eksem. Disse forbindelser er dessuten anvendelige for å inhibere de patologiske virkninger av leukotriener på de kardiovaskulære og vaskulære systemer, f.eks. slike virkninger som resulterer i angina eller endotoksinsjokk. De nye forbindelser er anvendelige for behandling av inflammatoriske og allergiske øyesykdommer, deriblant allergisk øyenkatarr. Forbindelsene er likeledes anvendelige som cellebeskyttende midler og for behandling av migrene.

De nye forbindelser kan således også anvendes for å behandle eller hindre sykdomstilstander hos mennesker og pattedyr, spesielt mennesker, som f.eks. erosiv gastritis, erosiv esophagitis, inflammatorisk tarmsykdom, etanolfrem-
 5 bragte erosjoner med blødning, leverblodmangel, skade på eller nekrose av lever-, bukspyttkjertel-, nyre- eller hjerte-muskulaturvev, skade på parenkyma-vev i leveren forårsaket av for nyrene giftige midler, som f.eks. CCl_4 og D-galaktosamin, iskemisk nyresvikt, sykdomsfrembragt nyreskade, miltsalt-
 10 frembragt skade på bukspyttkjertelen eller magen, trauma- eller stressfrembragt celledskade og glyserolfrembragt nyre-svikt.

De nye forbindelser inhiberer biosyntesen av 5-ipoksygenasemetabolitter av arakidonsyre, som f.eks. 5-HPETE,
 15 5-HETE og leukotrienene. Leukotriener B_4 , C_4 , D_4 og E_4 er kjent for å bidra til forskjellige sykdomstilstander, som f.eks. astma, psoriasis, smerte, ulcus og systemisk anafylaksi. Inhibering av syntesen av slike forbindelser vil således lindre disse og andre leukotrien-beslektede sykdomstilstander.

20 Oppfinnelsen angår således en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel I:



30

hvor:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^{10} er uavhengig hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkenyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{OR}^{15}$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$;

R^5 er hydrogen, $-\text{CH}_3$, X^1-R^6 eller X^2-R^7 ;

35 R^6 og R^9 er uavhengig: lavere alkyl, eller $-(\text{CH}_2)_u\text{Ph}(\text{R}^{10})_2$;

R^7 er $-\text{CF}_3$ eller R^6 ;

R^8 er hydrogen eller X^3-R^9 ;

hver R^{11} er uavhengig hydrogen eller lavere alkyl, eller to R^{11} på samme karbonatom er forbundet under dannelse av en syklo-

alkylring med 3 til 6 karbonatomer;
 R^{12} er hydrogen eller lavere alkyl;
 R^{14} er lavere alkyl;
 R^{15} er lavere alkyl;
 5 R^{16} er lavere alkyl;
 m er 0 til 1;
 n er 0 til 3;
 p er 1 til 3 når m er 1;
 p er 0 til 3 når m er 0;
 10 u er 0 til 3;
 v er 0 eller 1;
 X^1 er O;
 X^2 er C(O), $CR^{11}R^{11}$, S, S(O) eller S(O)₂;
 X^3 er $CR^{11}R^{11}$, S(O)₂ eller en binding;
 15 Y er X^1 eller X^2 ;
 Q er -CO₂R¹².

Definisjoner

De følgende forkortelser har de følgende betydninger:

20	Me	=	metyl
	Bz	=	benzyl
	Ph	=	fenyl
	t-Bu	=	tert-butyl
	i-Pr	=	isopropyl
25	c-C ₆ H ₁₁	=	sykloheksyl
	c-Pr	=	syklopropyl
	c-	=	syklo
	Ac	=	acetyl
	Tz	=	5-tetrazolyl
30	Th	=	2- eller 3-tienyl
	c-C ₅ H ₉	=	syklopentyl
	1-Ad	=	1-adamantyl.

Alkyl, alkenyl og alkynyl skal innbefatte rett-
 kjedede, forgrenede og sykliske strukturer og kombinasjoner av
 35 slike.

Betegnelsen "lavere alkyl" innbefatter de alkyl-
 grupper som har fra 1-7 karbonatomer. Eksempler på lavere
 alkylgrupper er metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sek- og
 tert-butyl, pentyl, heksyl, heptyl, syklopropyl, syklobutyl,

syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, 2-metylsyklopropyl, syklopropylmetyl o.l.

Betegnelsen "sykloalkyl" refererer seg til en hydrokarbonring med 3-6 karbonatomer. Eksempler på sykloalkyl-
5 grupper er syklopropyl, syklopentyl o.l.

Med betegnelsen "lavere alkenyl" menes alkenylgrupper som inneholder 2-7 karbonatomer. Eksempler på lavere alkenylgrupper er vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, heksenyl, heptenyl, syklopropenyl, syklobutenyl, syklopentenyl, sykloheksenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-metyl-2-butenyl o.l.
10

Med betegnelsen "lavere alkoksy" menes alkoksygrupper med 1-7 karbonatomer og med rettkjedet, forgrenet eller syklisk struktur. Eksempler på lavere alkoksygrupper er metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, syklopropyloksy, sykloheksyloksy o.l.
15

Det er underforstått at R^1 og R^2 kan befinne seg i hvilken som helst av stillingene 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 på kinolinringen.

Betegnelsen $\text{Ph}(R^{10})_2$ angir en fenylgruppe som er
20 substituert med to R^{10} -substituenter.

Halogen innbefatter F, Cl, Br og I.

Det er innforstått at definisjonene av en hvilken som helst substituent (f.eks. R^1 , R^2 , R^{15} , $\text{Ph}(R^{10})_2$ osv.) i et gitt molekyl, er uavhengige av definisjonene av den samme substituent et annet sted i molekylet.
25

Pro-legemiddel-esterne av Q (dvs. esterne hvor $Q = \text{CO}_2R^{12}$) er ment å skulle innbefatte estere som dem som beskrives av Saari et al., J. Med. Chem., 21, nr. 8, 746-753 (1978), Sakamoto et al., Chem Pharm. Bull., 32, nr. 6, 2241-2248 (1984) og Bundgaard et al., J. Med. Chem., 30, nr. 3, 351-454 (1987).
30

Noen av de her beskrevne forbindelser inneholder ett eller flere asymmetriske sentere og kan således gi opphav til diastereomerer og optiske isomerer. Oppfinnelsen er ment å
35 skulle innbefatte fremstilling av slike mulige diastereomerer, foruten deres racemiske blandinger og optisk spaltede, enantiomerisk rene former, samt i farmasøytisk henseende aksepterbare salter derav.

Forbindelsene med formel I og de i farmasøytisk henseende aksepterbare salter derav kan anvendes som aktiv bestanddel i farmasøytiske preparater, som også kan inneholde en i farmasøytisk henseende akseptierbar bærer og eventuelt andre bestanddeler med terapeutisk virkning. Betegnelsen "i farmasøytisk henseende aksepterbare salter" refererer seg til salter fremstilt fra i farmasøytisk henseende aksepterbare ikke-toksiske baser, deriblant uorganiske baser og organiske baser. Salter avledet fra uorganiske baser innbefatter

aluminium-, ammonium-, kalsium-, kobber-, ferri-, ferro-, litium-, magnesium-, mangan(III)-, mangan(II)-, kalium-, natrium- og sinksalter o.l. Særlig foretrukne er ammonium-, kalsium-, magnesium-, kalium- og natriumsalter. Salter avledet fra i farmasøytisk henseende aksepterbare organiske ikke-toksiske baser innbefatter salter av primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer, deri innbefattet naturlig forekommende substituerte aminer, sykliske aminer og basiske ionebyttedepikser, som f.eks. arginin, betain, koffein, kolin, N,N¹-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylamin, 2-dimetylamin, etanolamin, etylendiamin, N-etylmorfolin, N-etylpiiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyaminharpikser, prokain, puriner, teobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin o.l.

Når den nye forbindelse er basisk, kan det fremstilles salter fra i farmasøytisk henseende akseptable ikke-toksiske syrer, innbefattende uorganiske og organiske syrer. Slike syrer innbefatter eddiksyre, benzensulfonsyre, benzoesyre, kamfersulfonsyre, sitronsyre, etansulfonsyre, fumarsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hydrobromsyre, saltsyre, isetionsyre, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, mandelsyre, metansulfonsyre, slimsyre, salpetersyre, pamonsyre, pantotensyre, fosforsyre, ravsyre, svovelsyre, vinsyre, p-toluensulfonsyre o.l. Særlig foretrukne er sitronsyre, hydrobromsyre, saltsyre, maleinsyre, fosforsyre, svovelsyre og vinsyre.

Det er underforstått at i den redegjørelse for behandlingsmetoder som er gitt nedenfor, skal henvisninger til forbindelsene med formel I forstås dithen at de også innbe-

fatter de i farmasøytisk henseende aksepterbare salter. Den evne forbindelsene med formel I har til å inhibere biosyntesen av leukotriener, gjør dem anvendelige for å inhibere de symptomer som frembringes av leukotrienene hos mennesker.

- 5 Denne inhibering av biosyntesen av leukotriener hos mennesker og pattedyr indikerer at forbindelsene og farmasøytiske preparater inneholdende disse er anvendelige for å behandle, hindre forekomsten av eller lindre de følgende sykdomstilstander hos mennesker og pattedyr, spesielt mennesker: 1) lungesykdommer, 10 som f.eks. astma, 2) allergier og allergiske reaksjoner, som f.eks. allergisk rhinitis o.l., 3) inflammasjon, som f.eks. arthrititis eller inflammatorisk tarmsykdom, 4) smerte, 5) hudsykdommer, som f.eks. psoriasis o.l., 6) kardiovaskulære tilstander, som f.eks. angina, endotoksinsjokk o.l., og 7) 15 mangeltilstander i nyrene som følge av ischaemia frembragt immunologisk eller kjemisk (syklosporin), og at forbindelsene er cellebeskyttende midler.

- Den cellebeskyttende aktivitet av en forbindelse kan iakttas hos såvel dyr som hos mennesker ved at man registrerer 20 den økte motstand hos den gastrointestinale slimhud mot de skadelige virkninger av sterke irriterende midler, f.eks. de sår-dannende virkninger av aspirin eller indometacin. I tillegg til å redusere virkningen av ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler på mage- og tarmkanalen viser dyreundersøkelser at cellebeskyttende forbindelser vil forhindre mage- 25 lesjoner frembragt som følge av oral administrering av sterke styrer, sterke baser, etanol, hypertoniske saltoppløsninger o.l.

- To undersøkelser kan benyttes for å måle den cellebeskyttende evne. Disse undersøkelser er: (A) en undersøkelse 30 hvor det gjøres bruk av lesjoner frembragt av etanol og (B) en undersøkelse hvor det gjøres bruk av indometacinfrembragt ulcus. Disse to undersøkelser er beskrevet i EP patentskrift nr. 140 684.

- 35 Størrelsen av den forebyggende eller terapeutiske dose av en forbindelse med formel I vil selvfølgelig variere med arten eller graden av tilstanden som skal behandles, og med den gitte forbindelse med formel I og administreringsmåten. Den vil også variere med den enkelte pasients alder,

vekt og respons. Vanligvis vil den daglige dose for antiastmatisk, antiallergisk eller antiinflammatorisk bruk og - generelt - annen bruk enn for cellebeskyttelse, ligge i området fra 0,001 mg til 100 mg pr. kg kroppsvekt for et
5 menneske eller et pattedyr, fortrinnsvis fra 0,01 mg til 10 mg pr. kg, mest foretrukket fra 0,1 til 1 mg pr. kg, i form av enkeltdoser eller delte doser. På den annen side kan det i enkelte tilfeller være nødvendig å benytte doser som ligger utenfor disse grenser.

10 For intravenøs administrering vil en egnet dose for antiastmatisk, antiinflammatorisk eller antiallergisk bruk ligge i området fra 0,001 mg til 25 mg (fortrinnsvis fra 0,01 til 1 mg) av en forbindelse med formel I pr. kg kroppsvekt pr. dag, og for cellebeskyttende bruk vil en egnet dose ligge i
15 området fra 0,1 mg til 100 mg (fortrinnsvis fra 0,1 mg til 100 mg, mer foretrukket fra 1 mg til 10 mg) av en forbindelse med formel I pr. kg kroppsvekt pr. dag.

I det tilfelle hvor et oralt preparat benyttes, vil en egnet dose for antiastmatisk, antiinflammatorisk eller antiallergisk bruk ligge i et område som f.eks. er fra 0,01 mg
20 til 100 mg av en forbindelse med formel I pr. kg kroppsvekt pr. dag, fortrinnsvis fra 0,1 mg til 10 mg pr. kg, og for cellebeskyttende bruk vil en egnet dose ligge i området fra 0,1 til 100 mg (fortrinnsvis fra 1 mg til 100 mg, mer foretrukket fra 10 mg til 100 mg) av en forbindelse med formel I
25 pr. kg. kroppsvekt pr. dag.

For behandling av øyesykdommer kan det benyttes oftalmiske preparater for administrering i øyet, bestående i 0,001-1 vekt% oppløsninger eller suspensjoner av forbindelsene
30 med formel I i et for oftalmisk bruk akseptabelt preparat.

Den nøyaktige mengde forbindelse med formel I for bruk som et cellebeskyttende middel vil avhenge bl.a. av hvorvidt forbindelsen administreres for å helbrede skadede celler eller for å hindre fremtidig skade, av arten av de skadede
35 celler (f.eks. gastrointestinal ulcus versus nyrenekrose), og av arten av det middel som forårsaker skaden. Et eksempel på bruk av en forbindelse med formel I for å hindre fremtidig skade ville være koadministrering av en forbindelse med formel I med et ikke-steroidalt, antiinflammatorisk legemiddel

(NSAID) som ellers ville kunne forårsake slik skade (f.eks. indometacin). For slik bruk administreres forbindelsen med formel I i et tidsrom av fra 30 minutter før til 30 minutter etter administreringen av NSAID. Fortrinnsvis administreres
5 den før eller samtidig med NSAID (f.eks. i en kombinasjonsdose).

En hvilken som helst administreringsmetode kan benyttes for å gi et menneske eller et pattedyr, spesielt et menneske, en effektiv dose av en av de nye forbindelser.

10 Eksempelvis kan det benyttes oral, rektal, topisk eller parenteral administrering eller administrering i øyet, i lungene eller i nesen. Preparatformer innbefatter tabletter, trokéer, dispersjoner, suspensjoner, oppløsninger, kapsler, kremer, salver, aerosoler o.l.

15 I tillegg til forbindelsene med formel I kan de nye farmasøytiske preparater også inneholde andre aktive bestanddeler, som f.eks. syklooksygenaseinhibitorer, ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAID-forbindelser), perifere analgetiske midler, som f.eks. zomepirac, diflunisal o.l.

20 Vektforholdet mellom forbindelsen med formel I og den andre aktive bestanddel kan variere og vil avhenge av den effektive dose av hver bestanddel. Vanligvis vil det benyttes en effektiv dose av hver av bestanddelene. Når for eksempel en forbindelse med formel I anvendes i kombinasjon med en NSAID-forbindelse, vil vektforholdet mellom forbindelsen med formel I
25 og NSAID-forbindelsen således vanligvis variere fra 1000:1 til 1:1000, fortrinnsvis fra 200:1 til 1:200. Kombinasjoner av en forbindelse med formel I og andre aktive bestanddeler vil vanligvis også ligge innenfor det ovennevnte område, men i hvert
30 enkelt tilfelle bør en effektiv dose av hver aktive bestanddel benyttes.

NSAID-forbindelser kan inndeles i fem grupper:

- (1) propionsyrederivatene,
- (2) eddiksyrederivatene,
- 35 (3) fenaminsyrederivatene,
- (4) bifenyalkarboksylsyrederivatene, og
- (5) oksicamene

inklusive de i farmasøytisk henseende aksepterbare salter derav.

Propionsyrederivatene som kan anvendes, innbefatter alminoprofen, benoksaprofen, bukloksinsyre, karprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofen, naproksen, oksaprozin, pirprofen, prano-profen, suprofen, tiaprofensyre og tioksaprofen. Strukturelt beslektede propionsyrederivater med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper skal også anses om innbefattet i denne gruppe.

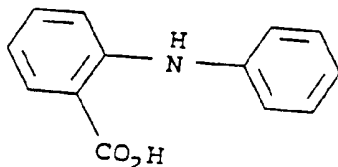
Således er "propionsyrederivater" som her definert ikke-narkotiske analgetika/ikke-steroidale antiinflammatoriske legemiddelforbindelser med en fri gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (som eventuelt kan foreligge i form av en i farmasøytisk henseende akseptierbar saltgruppe, f.eks. $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$), som i typiske tilfeller er bundet direkte eller via en karbonylfunksjon til et ringssystem, fortrinnsvis til et aromatisk ringsystem.

Eddiksyrederivatene som kan anvendes, innbefatter: indometacin, som er en foretrukken NSAID, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, fenclozinsyre, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoksepac, okspinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin og zomepirac. Strukturelt beslektede eddiksyrederivater med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper skal også anses som innbefattet innenfor denne gruppe.

Således er "eddiksyrederivater" som her definert ikke-narkotiske analgetika/ikke-steroidale antiinflammatoriske legemiddelforbindelser som har en fri gruppe $-\text{CH}_2\text{COOH}$ (som eventuelt kan foreligge i form av en i farmasøytisk henseende akseptierbar saltgruppe, f.eks. $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$, som i typiske tilfeller er bundet direkte til et ringsystem, fortrinnsvis til et aromatisk eller heteroaromatisk ringsystem.

Fenaminsyrederivatene som kan anvendes, innbefatter flufenaminsyre, meclofenaminsyre, mefenaminsyre, nifluminsyre og tolfenaminsyre. Strukturelt beslektede fenaminsyrederivater med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper er også ment å skulle være innbefattet innenfor denne gruppe.

Således er de her definerte "fenaminsyrederivater" ikke-narkotiske analgetika/ikke-steroidale antiinflammatoriske legemiddelforbindelser som inneholder den basiske struktur:



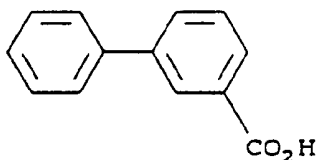
5

som kan ha et bredt utvalg av substituenten, og i hvilken den frie gruppe -COOH kan foreligge i form av en i farmasøytisk henseende akseptert saltgruppe, f.eks. -COO⁻Na⁺.

Bifenylkarboksylsyrederivatene som kan anvendes, innbefatter diflunisal og flufenisal. Strukturelt beslektede bifenylkarboksylsyrederivater med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper skal også anses å være innbefattet i denne gruppe.

Således er de her definerte "bifenylkarboksylsyrederivater" ikke-narkotiske analgetika/ikke-steroidale antiinflammatoriske legemiddelforbindelser som inneholder den basiske struktur:

20

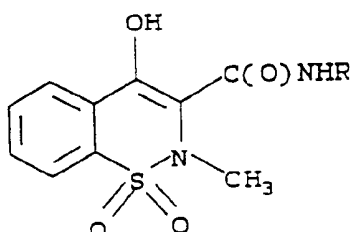


som kan ha et bredt utvalg av substituenten, og i hvilken den frie gruppe -COOH kan foreligge i form av en i farmasøytisk henseende akseptert saltgruppe, f.eks. -COO⁻Na⁺.

Oksicamene som kan anvendes i preparatene, innbefatter: isoksicam, piroksicam, sudoksicam og tenoksican. Strukturelt beslektede oksicamer med lignende analgetiske og antiinflammatoriske egenskaper er også ment å skulle være innbefattet i denne gruppe.

Således er de her definerte "oksicamer" ikke-narkotiske analgetika/ikke-steroidale antiinflammatoriske legemiddelforbindelser som har den generelle formel:

35



hvor R er et aryl- eller heteroarylringsystem.

Også de følgende NSAID-forbindelser kan benyttes:

amfenacnatrium, aminoprofen, anitrazafen, antrafenin,
auranofin, bendazaclysinat, benzydanin, beprozin, broperamol,
5 bufezolac, cinmetacin, ciproquazon, cloksimat, dazidamin,
deboksamet, delmetacin, detomidin, deksindoprofen, diacerein,
di-fisalamin, difenpyramid, emorfazon, enfenaminsyre,
enolicam, epirizol, etersalat, etodolac, etofenamat,
fanetizolmesylat, fenklorac, fendosal, fenflumizol, feprazon,
10 floktafenin, fluniksin, flunoksaprofen, fluprocazon,
fopirtolin, fosfosol, furclopuprofen, glukametacin, guaimesal,
ibuproksam, isofezolac, isoniksim, isoprofen, isoksicam,
lefetamin-HCl, leflunomid, lofemizol, lonazolac-kalsium,
lotifazol, loksoprofen, lysin-cloniksinat, meclofenamat-
15 natrium, meseclazon, nabumeton, nictindol, nimesulid, orpan-
oksin, oksametacin, oksapadol, perisoksalcitrat, pimeprofen,
pimetacin, piproksen, pirazolac, pirfenidon, proglumetacin-
maleat, procazon, pyridoksiprofen, sudoksicam, talmetacin,
talniflummat, tenoksicam, tiazolinbutazon, tielavin-B, tiar-
20 amid-HCl, tiflamizol, timegadin, tolpadol, tryptamid og
ufenamat.

Likeledes kan de følgende NSAID-forbindelser, som
nedenfor er betegnet ved firmakodebetegnelser (se f.eks.

Pharmaprojects) benyttes: 480156S, AA861, AD1590, AFP802,
25 AFP860, AI77B, AP504, AU8001, BPPC, BW540C, CHINOIN 127,
CN100, EB382, EL508, F1044, GV3658, ITF182, KCNTEI6090, KME4,
LA2851, MR714, MR897, MY309, ONO3144, PR823, PV102, PV108,
R830, RS2131, SCR152, SH440, STR133, SPAS510, SQ27239, ST281,
SY6001, TA60, TAI-901 (4-benzoyl-1-indankarboksylsyre),
30 TVX2706, U60257, UR2301 og WY41770.

Andre NSAID-forbindelser som kan benyttes, innbe-
fatter salisylatene, spesielt acetylsalisylsyre og fenyl-
butazonene, samt de i farmasøytisk henseende aksepterbare
salter derav.

35 Andre foretrukne NSAID-forbindelser i tillegg til
indometacin er acetylsalisylsyre, diclofenac, fenbufen, feno-
profen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, fenyl-
butazon, piroksicam, sulindac og tolmetin.

Farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene med formel I kan også inneholde stoffer som inhiberer biosyntesen av leukotrienene, som f.eks. dem som beskrevet i EP 138 481 (24. april 1985), EP 115 394 (8. august 1984), EP 136 893 (10. april 1985) og EP 140 709 (8. mai 1985).

Forbindelsene med formel I kan også anvendes i kombinasjon med leukotrien-antagonister, som f.eks. dem beskrevet i EP 106 565 (25. april 1985) og EP 104 885 (4. april 1984) og andre som er kjent i faget, såsom dem som beskrevet i europeiske patentsøknader nr. 56 172 (21. juli 1982) og 61 800 (10. juni 1982) og i US patentskrift nr. 2 058 785 (15. april 1981).

Farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene med formel I kan også inneholde som en andre aktiv bestanddel prostaglandinantagonister, som f.eks. dem beskrevet i EP 11 067 (28. mai 1980) eller tromboksanantagonister som dem beskrevet i US patentskrift nr. 4 237 160. De kan også inneholde histidindekarboksylaseinhibitorer, som f.eks. α -fluor-metylhistidin, som er omtalt i US patentskrift nr. 4 325 961.

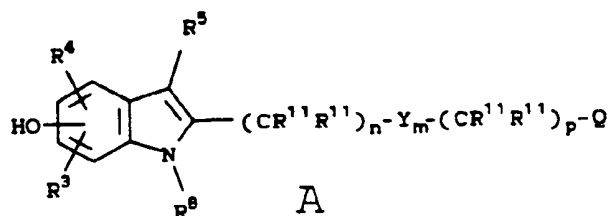
Forbindelsene med formel I kan også med fordel kombineres med en H_1 - eller H_2 -reseptor-antagonist, som f.eks. acetamazol, aminotiadiazoler, som omtalt i EP 40 696 (2. desember 1981), benadryl, cimetidin, famotidin, framamin, histadyl, fenorgan, ranitidin, terfenadin og lignende forbindelser, som f.eks. dem beskrevet i US patentskrifter nr. 4 283408, 4 362 736 og 4 394508. De farmasøytiske preparater kan også inneholde en K^+/H^+ -ATPase-inhibitor, som f.eks. omeprazol, som er omtalt i US patentskrift nr. 4 255 431, o.l. Forbindelser med formel I kan også med fordel kombineres med de fleste celledestabiliserende midler, som f.eks. 1,3-bis-(2-karboksykromon-5-yloksy)-2-hydroksypropan og beslektede forbindelser, beskrevet i britiske patentskrifter nr. 1 144 905 og 1 144 906. Et annet anvendelig farmasøytisk preparat inneholder forbindelsene med formel I i kombinasjon med serotoninantagonister, som f.eks. metysergid, serotoninantagonistene beskrevet i Nature, vol. 316, sider 126-131, 1985, o.l.

Andre fordelaktige farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene med formel I i kombinasjon med antikolinergiske midler, som f.eks. ipratropiumbromid, bronkieutvidende

midler, som f.eks. beta-agonisten salbutamol, metaproterenol, terbutalin, fenoterol o.l., og de antiastmatiske legemiddel-
forbindelser teofyllin, kolinteofyllinat og enprofyllin,
kalsiumantagonistene nifedipin, diltiazem, nitrendipin,
5 verapamil, nimodipin, felodipin, osv., og kortokosteroidene
hydrokortison, metylprednisolon, betametason, deksametason,
beclometason o.l.

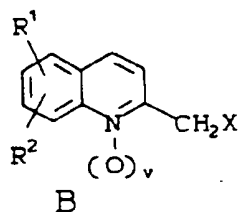
Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjenne-
tegnet ved at

10 a) et indol av formel A:



hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , Y , Q , n , m og p er som ovenfor
definert, behandles med et kinolin av formel B:

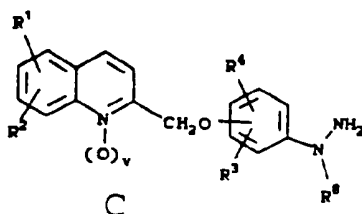
20



25

hvor R^1 , R^2 og v er som ovenfor definert og hvor X er
halogen, i nærvær av en base i et egnet oppløsningsmiddel;
30 eller

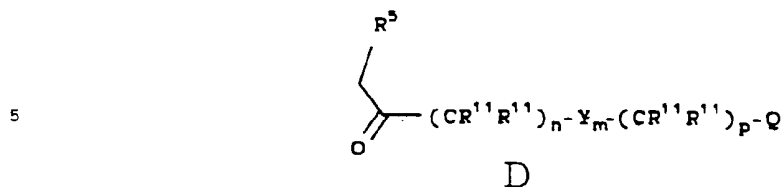
b) et kinolylmetoksyanilin av formel C:



35

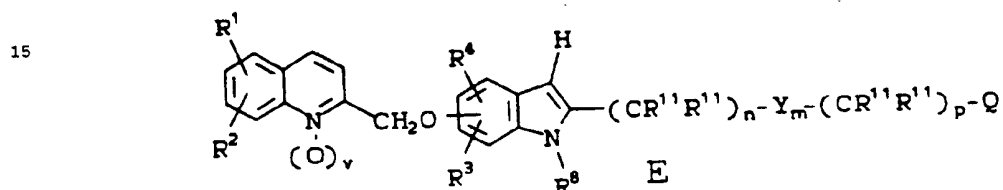
hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 og v er som ovenfor definert, behandles

med et keton av formel D:



hvor R^5 , R^{11} , Y, Q, m, n og p er som ovenfor definert, i nær-
 10 vær av en sterk syre, og eventuelt en tilsvarende svak base i
 et egnet løsningsmiddel, eller

c) at en forbindelse av formel E

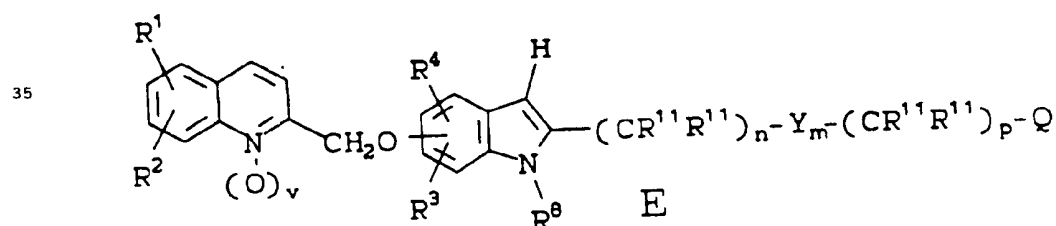


20 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^{11} , Y, Q, n, m, p og v er som ovenfor
 definert, behandles med en fordannet blanding av forbindelsen
 av formel:



hvor R^7 er som ovenfor definert, og aluminiumklorid i et egnet
 30 løsningsmiddel ved et temperaturområde på $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $20\text{ }^{\circ}\text{C}$,
 eller

d) at en forbindelse av formel E



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^{11} , Y, Q, n, m, p og v er som ovenfor definert, behandles med en fordannet blanding av trimetylacetylklorid og aluminiumklorid i et egnet løsningsmiddel ved 0 °C.

5 De nye forbindelser kan fremstilles i henhold til de følgende metoder.

De som utgangsmaterialer benyttede metoksyfenylhydraziner II er enten kommersielt tilgjengelige, eller de er beskrevet i den kjemiske litteratur, hvilket også gjelder for
10 acetamidofenolene XXVI. De som utgangsmaterialer benyttede benzylfenylhydrazinforbindelser III fremstilles som beskrevet i EP 166 591 (17102 IA) og ketonene IV og XXXI fremstilles som beskrevet i EP 166 591 og EP 275 667 (17496 IA). 2-(halogenmetyl)-kinolinene VII kan fremstilles ved hjelp av metoder
15 beskrevet i "Quinolines", bind I og II, G. Jones (utg.), John Wiley & Sons, Toronto, 1977 og 1982. Fremstilling av forbindelsene VII ved halogenering av de tilsvarende 2-metylkinoliner er også beskrevet i sistnevnte publikasjon (Jones). Benzylhalogenidene, $(R^{10})_2$ PhCH₂-Hal, lar seg lett fremstille,
20 og mange slike forbindelser er tidligere beskrevet i faget, f.eks. i US patentskrift nr. 4 808 608 (17323 IB). Hal i VII og $(R^{10})_2$ PhCH₂-Hal står for Cl, Br eller I.

Mange indolsynteser er velkjente i den kjemiske litteratur, se f.eks. "Heterocyclic compounds", bind 25, deler
25 I, II, III, W.J. Houlihan (utg.), Interscience, J. Wiley & Sons, N.Y., 1979 og "The Chemistry of Indoles" av R.J. Sundberg, Academic Press, N.Y., 1970. En av de mest vanlige synteser er kjent som Fischers indolsyntese og er nedenfor kortfattet betegnet som "Fischer".

30 Det vil forstås av en fagmann på området at de forskjellige funksjonelle grupper (R^1 , R^2 , Y, Q, osv.) må velges slik at de blir forlikelige med de reaksjoner som skal utføres. En slik forlikelighet kan ofte oppnås ved hjelp av beskyttende grupper eller ved å foreta bestemte endringer i
35 rekkefølgen av reaksjonene.

Når R^5 er S- R^7 , kan de tilsvarende sulfoksyder og sulfoner fremstilles ved oksydasjon av sulfidene med én eller to ekvivalenter av et oksydasjonsmiddel, som f.eks. m-klorperbenzoesyre eller monoperoksyftalsyre eller okson (Troost, J.

Org. Chem., 1988, s. 532).

I mange av de følgende metoder inngår en basisk hydrolyse av en esterfunksjon for dannelselse av den tilsvarende karboksylsyre. I samtlige tilfeller fåes den frie syre ved
5 surgjøring av reaksjonsblandingen med en egnet syre, som f.eks. saltsyre, svovelsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, osv.

Forbindelsene VIII, XI, XV, XIX, XXXVI og deres forløper-estere, er alle eksempler på de nye forbindelser med
10 formel I.

15

20

25

30

35

5

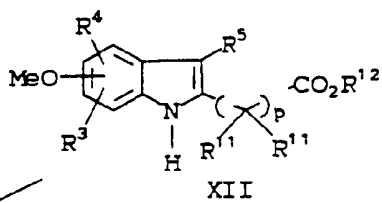


Metode 1

Mellomprodukt V fremstilles ved en Fischer-reaksjon mellom benzylfenylhydrazin III og keton IV, med påfølgende hydrolyse med en vandig oppløsning av et alkalimetallhydroksyd eller annet egnet hydroksyd i blanding med et egnet, med vann blandbart organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. tetrahydrofuran (THF) eller metanol (MeOH). Metoksysyren V demetyleres ved oppvarmning med et alkalimetallsalt av en alifatisk tiol i et egnet oppløsningsmiddel, som f.eks. heksametylfosfortriamid (HMPA) eller N-metylpyrrolidon (NMP). Reaksjonsblandingen 10 surgjøres, og den dannede urene syre overføres til metylesteren VI ved behandling med diazometan. Fenolen VI kobles til 2-halogenmetylkinolinet VII ved omrøring med en base (fortrinnsvis et alkalimetallhydrid eller -karbonat) i et egnet 15 oppløsningsmiddel, som f.eks. dimetylformamid (DMF), NMP, aceton e.l. Den resulterende ester hydrolyseres med base, hvorved det fåes en forbindelse VIII, som er en av de nye sluttforbindelser.

Når mellomproduktet V inneholder en sulfidgruppe 20 bundet i 3-stillingen, vil behandling med en Lewis-syre, som f.eks. AlCl_3 , og en alifatisk tiol, samtidig avstedkomme demetylering og fjerning av sulfidgruppen. Egnede oppløsningsmidler for denne reaksjon er metylenklorid, 1,2-dikloretan, osv. Den resulterende syre blir så overført til metylesteren 25 IX med diazometan. En Friedel-Crafts-reaksjon mellom forbindelsen IX og et syreklorid, R^7COCl , avstedkommer samtidig innføring av acylsubstituenten i indolringens 3-stilling og binding av acylsubstituenten til fenolens hydroksylgruppe. Acylgruppen fjernes fra fenolen ved behandling med natriummetoksyd 30 i MeOH, hvorved acylfenolen X fåes. Fenolen X kobles med VII som beskrevet for koblingen av VI og VII ovenfor. Ved utførelsen av disse koblingsreaksjoner er det av og til fordelaktig å tilsette en katalysator, som f.eks. kaliumjodid eller tetraetylammoniumbromid, spesielt når Hal er klor. En avsluttende 35 hydrolyse gir forbindelsen XI.

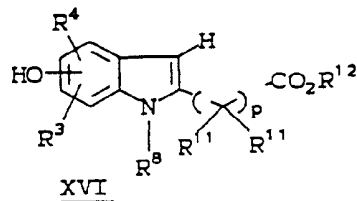
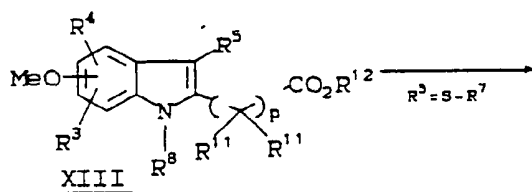
5



1) KHMDS / THF / -78°C
2) R⁶Hal

XII

10

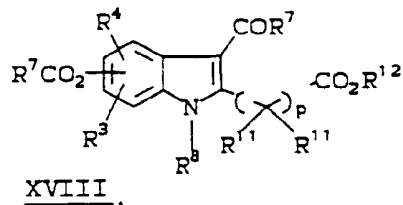
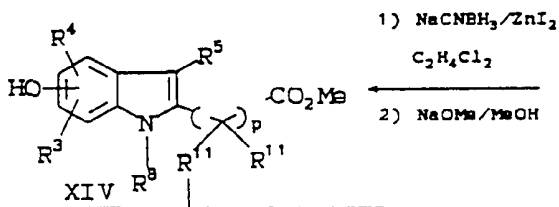


15

- 1) LiOH
- 2) NaS-c-Bu/HMPA
- 3) CH₂N₂

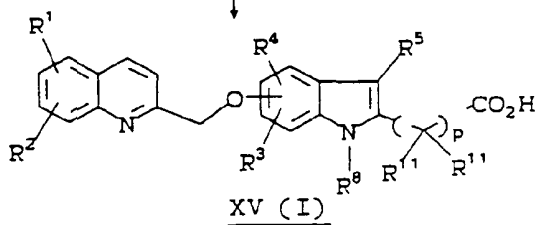
- 1) $R^7COCl/NEt_3/THF$
- 2) $R^7COCl/AlCl_3$
 $C_2H_4Cl_2$

20



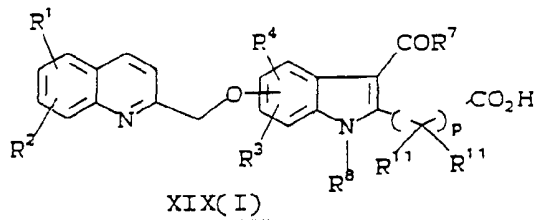
25

- 1) K_2CO_3 /DMF/VII
- 2) LiOH



XV (I)

- 1) NaOMe/MeOH
- 2) K₂CO₃/DMF/VII
- 3) LiOH



XIX(I)

35

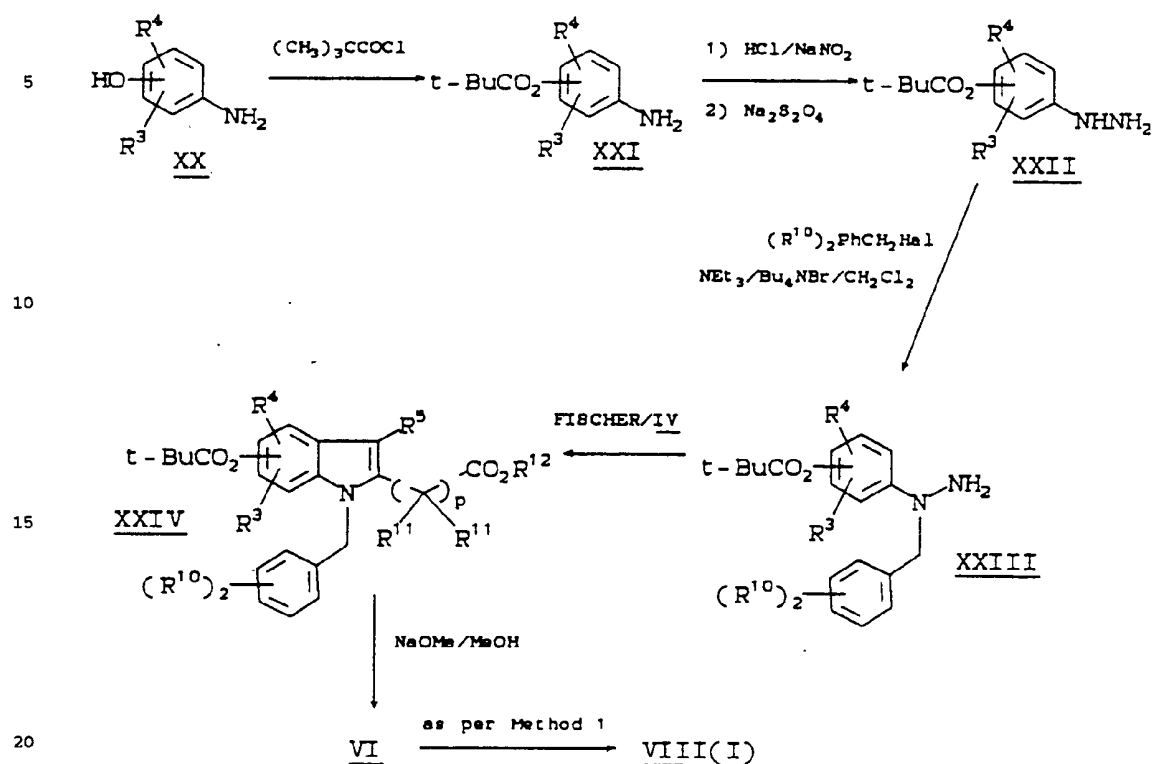
Metode 2

Mellomprodukt XII fremstilles ved en Fischer-reaksjon mellom metoksyfenylhydrazin II og keton IV, med påfølgende alkylering av indolnitrogenet, etter deprotonering under anvendelse av kaliumheksametyldisilazan i et eteroppløsnings-
5 middel, som f.eks. tetrahydrofuran (THF), med et alkyl- eller aralkylhalogenid.

Metoksygruppen i XIII fjernes under anvendelse av betingelsene benyttet ved metode 1. Den tilsvarende fenol XIV
10 kobles nu med 2-halogenmetylkinolinet VII ved omrøring med en base (fortrinnsvis et alkalimetallhydrid eller -karbonat) i et egnet oppløsningsmiddel, som f.eks. DMF, NMP e.l. Den resulterende ester hydrolyseres med base, hvorved det fåes en forbindelse XV, som er en av de nye sluttforbindelser.

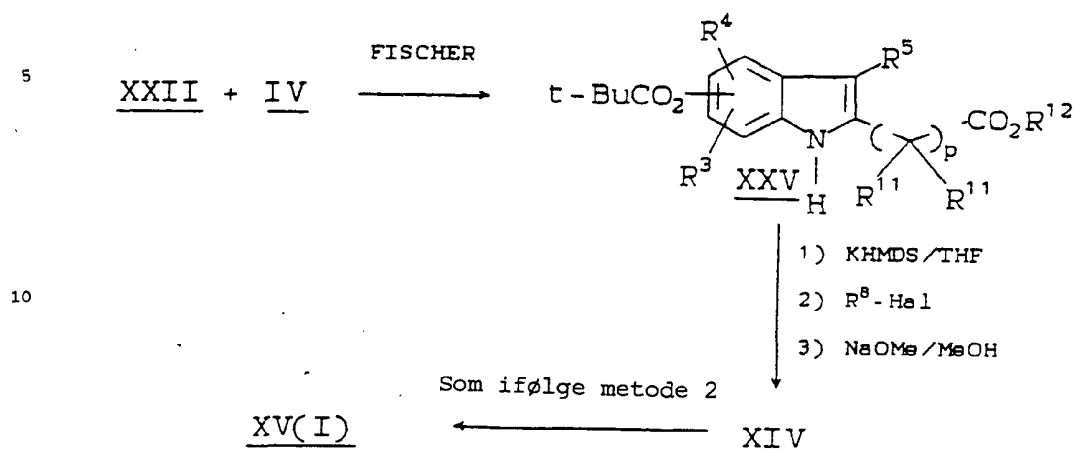
15 Når mellomproduktet XIII inneholder et sulfid i stilling 3, vil behandling med en Lewis-syre, som f.eks. AlCl_3 , og en alifatisk tiol, avstedkomme samtidig demetylering og fjerning av sulfidgruppen. Egnede oppløsningsmidler for denne reaksjon er diklormetan og diklorethan. I en variant av metode
20 1 blir den fenoliske hydroksylgruppe i XVI først acylert med reagenset R^7COCl (XVII) i nærvær av en svak base, som f.eks. trietylamin. Det utføres så en Friedel-Crafts-reaksjon på det O-acylerte mellomprodukt, med et ytterligere mol forbindelse XVII og AlCl_3 , hvorved mellomproduktet XVIII fåes. Acylesteren
25 XVIII kan så reduseres til et 3-alkylindol XIV ved bruk av natriumcyanborhydrid i diklorethan under anvendelse av en sinkjodidkatalysator.

Acylesteren XVIII spaltes til indolfenolen ved hydrolyse med natriummetoksyd i metanol, og denne kobles til 2-
30 halogenmetylkinolinet VII under anvendelse av en base, som f.eks. et alkalimetallhydrid eller -karbonat i et oppløsningsmiddel, som f.eks. DMF eller NMP. Ved hydrolyse av den resulterende forbindelse med base fåes forbindelsen XIX, som er en av de nye sluttforbindelser.

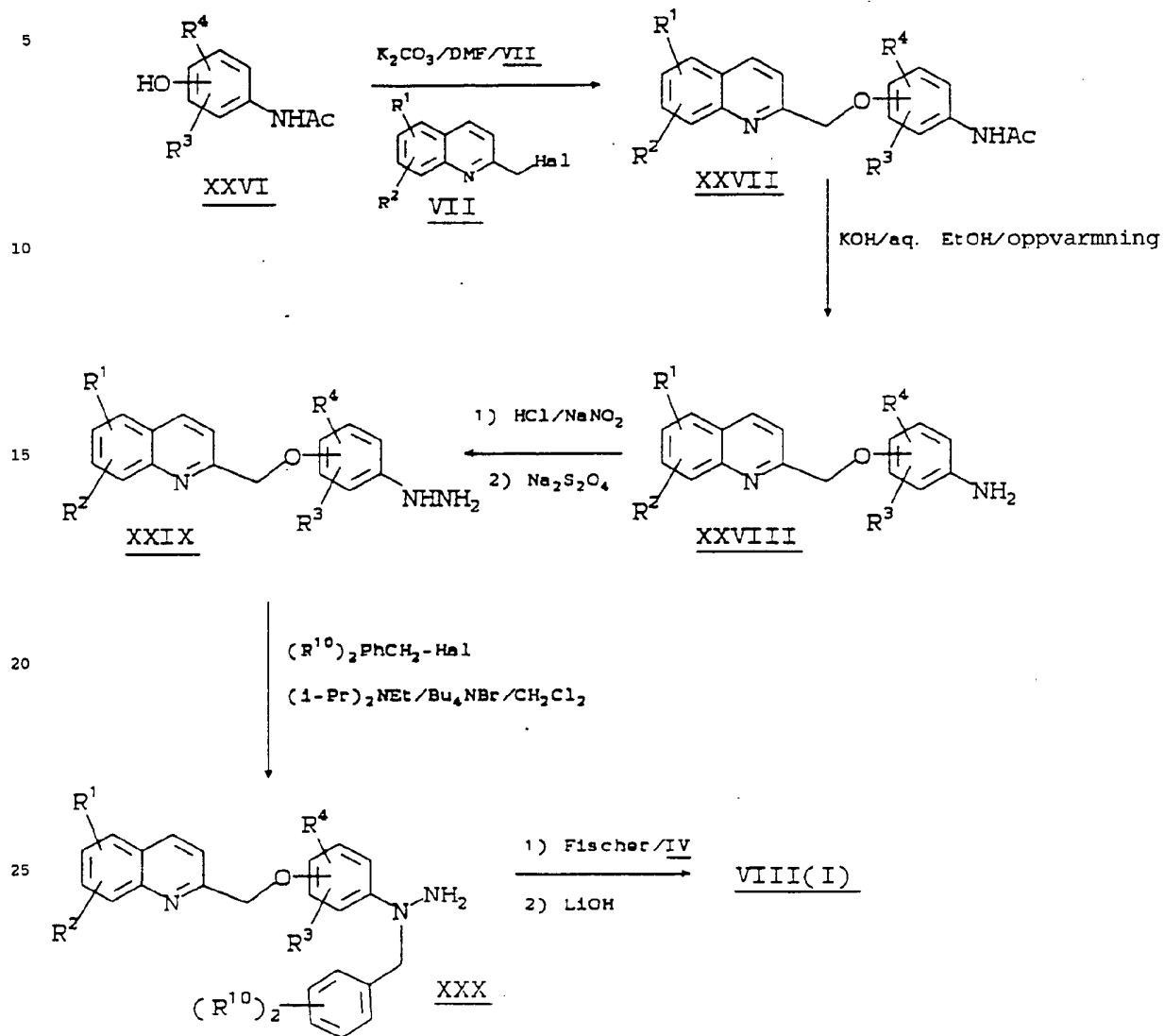
Metode 3Metode 3

25 En passende substituert aminofenol XX beskyttes ved
 oksygenet ved bruk av pivaloylklorid oppløst i CH_2Cl_2 under
 anvendelse av trietylamin som base. Pivaloatesteren XXI blir
 diazotert ved bruk av saltsyre og natriumnitritt i et vandig
 oppløsningsmiddel, og den ubestandige diazoniumforbindelse
 30 reduseres in situ til hydrazinet XXII ved bruk av natrium-
 hydrosulfitt i vann. Det foretas så benzylering av hydrazinet
 som beskrevet i forbindelse med metode 1.

O-pivaloyl-N-benzylhydrazinet XXIII underkastes en
 Fischer-indolisering under anvendelse av det passende keton IV
 35 for dannelselse av indolen XXIV. Ved spaltning av O-pivaloyl-
 gruppen ved bruk av natriummetoksyd i metanol overføres
 produktet til den fenoliske indol VI, som overføres til de nye
 sluttforbindelser som beskrevet i forbindelse med metode 1.

Metode 4Metode 4

Pivaloyloksyfenylhydrazinet XXII anvendes direkte i
 20 Fischer-indoliseringsreaksjonen, hvor det gjøres bruk av
 ketonet IV. Ved N-alkylering av indolen XXV, som beskrevet i
 forbindelse med metode 2, og påfølgende fjerning av pivaloyl-
 gruppen som beskrevet, fås den fenoliske indol XIV, som over-
 føres som beskrevet i forbindelse med metode 2 til de nye
 25 sluttforbindelser.

Metode 5

Metode 5

En egnet N-acetyllert aminofenol XXVI omsettes med VII under anvendelse av et alkalimetallhydrid eller -karbonat, som f.eks. kaliumkarbonat, som base i et polart oppløsningsmiddel
5 som f.eks. DMF eller NMP. Kinolinylnitroacetanilidet XXVII blir så deacetyllert ved bruk av standard basiske betingelser, fortrinnsvis ved bruk av alkoholisk kaliumhydroksyd, under koking med tilbakeløpskjøling, hvorved kinolinylnitroanilin-derivatet XXVIII fåes. Overføring av kinolinylnitroanilin-
10 derivatet til hydrazin-analogen XXIX utføres ved reduksjon av det som mellomprodukt oppnådde diazoniumsalt ved bruk av natriumhydrosulfitt i et vandig medium.

Hydrazinet XXIX blir så N-benzylert ved bruk av et benzylhalogenid i et organisk oppløsningsmiddel, som f.eks.
15 metylenklorid, inneholdende en aminbase, som f.eks. diisopropyletylamin og fortrinnsvis tetra-n-butylammoniumbromid som katalysator.

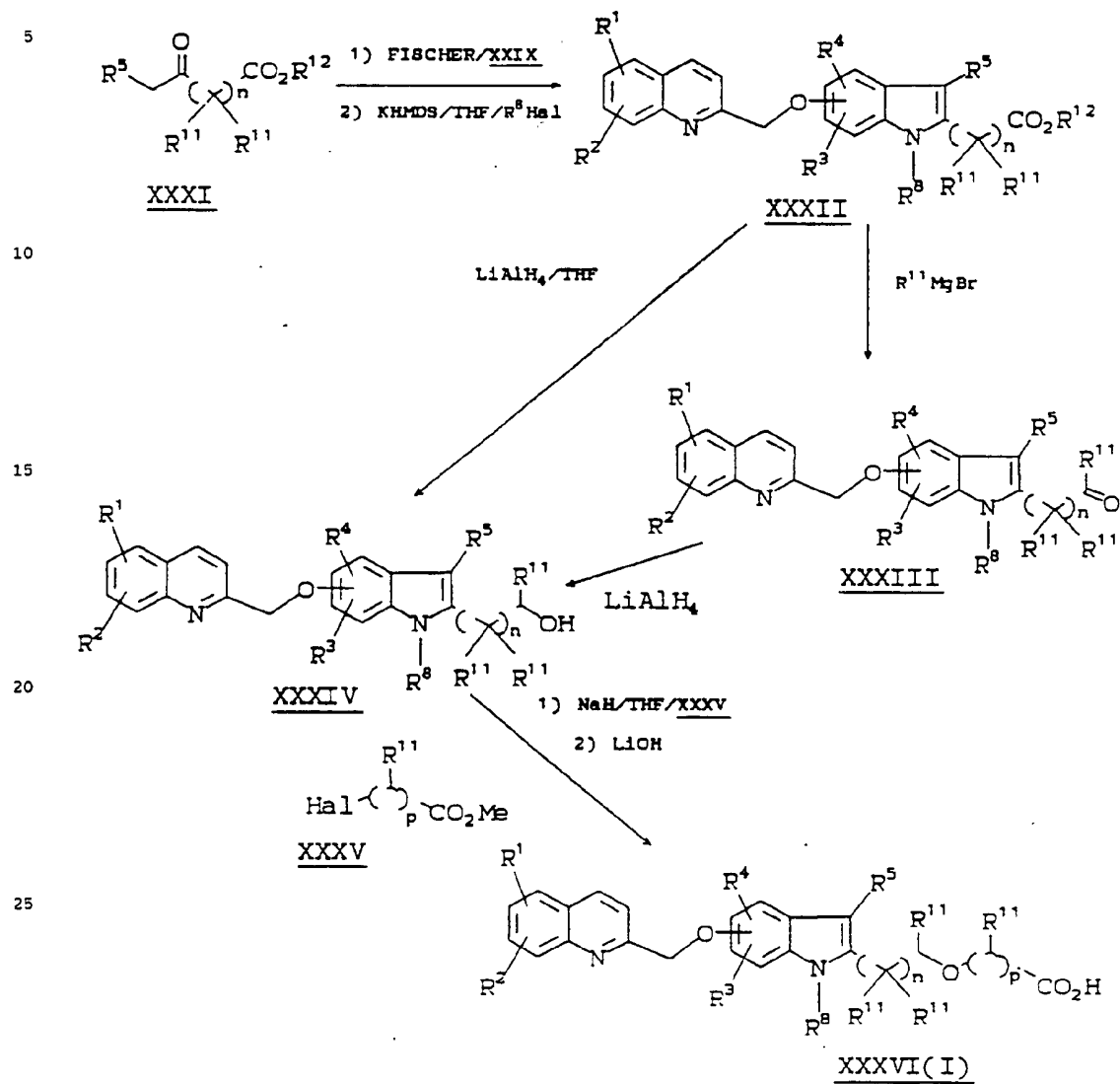
Hydrazinet XXX underkastes så en Fischer-indolisering med et keton IV i henhold til metoder 1, 2, 3 og 4, hvorved
20 det fåes forbindelser som er nye sluttforbindelser.

25

30

35

Metode 6



Metode 6

Hydrazin XXIX kan også overføres direkte til usubstituerte indoler ved hjelp av en Fischer-reaksjon med diverse ketoner, som f.eks. XXXI.

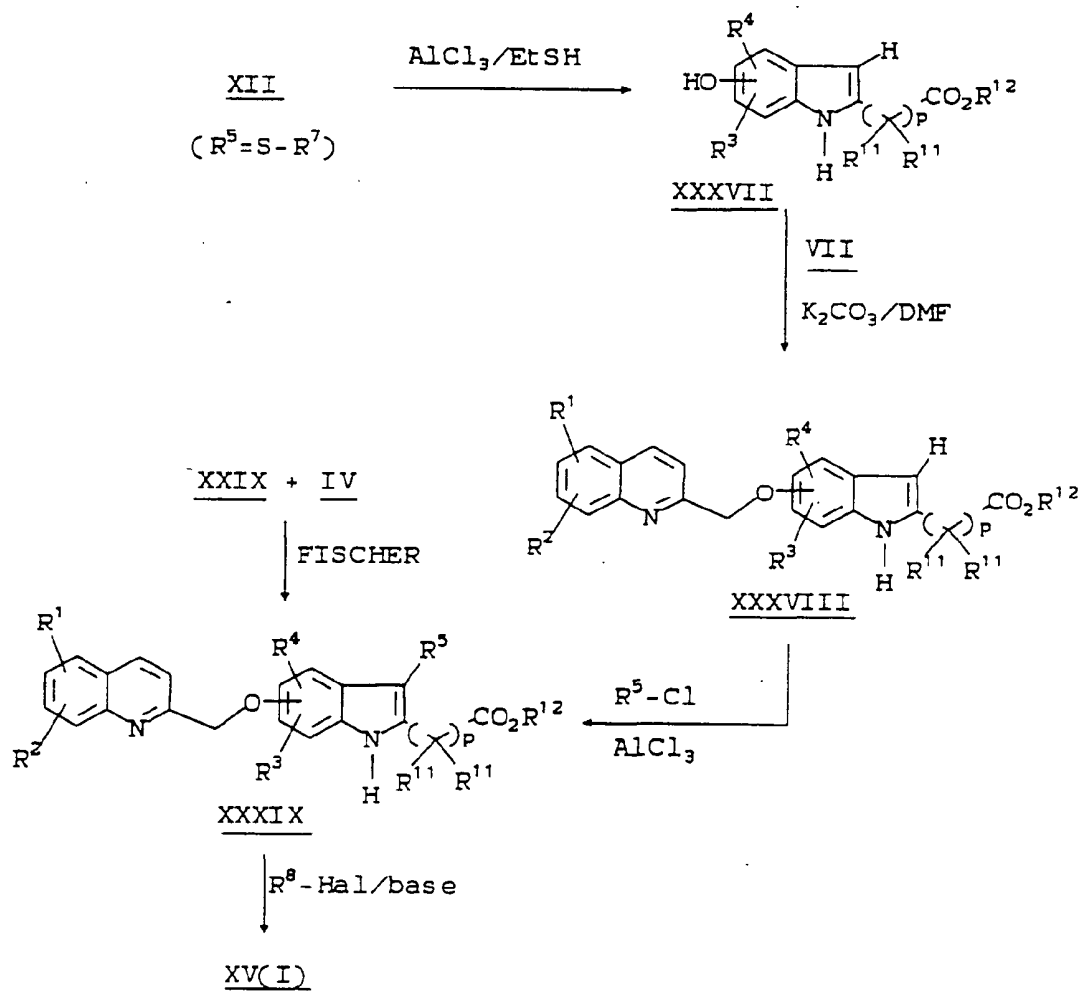
5 N-alkylering av indolene foretas under anvendelse av betingelsene angitt for metode 2, hvorved kinolinylmetoksyindolalkanoatesterne XXXII fås. Disse estere overføres til ketoner eller karbinoler ved bruk av Grignard-betingelser og under anvendelse av alkylmagnesiumhalogenider i eteropløsningsmidler, som f.eks. dietyleter, eller ved bruk av litium-
10 aluminiumhydrid i eteropløsningsmidler, som f.eks. THF. De derved oppnådde karbinoler XXXIV kan overføres videre til esterforbindelser som er nye sluttforbindelser, ved omsetning med α -halogenestere XXXV ved bruk av natriumhydrid som base i
15 et egnet oppløsningsmiddel, som f.eks. THF. Ved påfølgende hydrolyse av esterne etter betingelsene ifølge metode 1 fås syreforbindelser som er nye sluttforbindelser.

20

25

30

35

Metode 7

Metode 7

Fenolene XXXVII fåes ved behandling av XII

($R^5 = S-R^7$) med en Lewis-syre og en tiol, som angitt i forbindelse med metode 1 for overføring av V til IX. Forbindelsene

5 XXXVIII fåes så ved omsetning av XXXVII med VII i nærvær av en base i et egnet oppløsningsmiddel, som angitt for overføringen av VI til VIII under metode 1. Innføring av R^5 i XXXIX foretas hensiktsmessig ved en elektrofил reaksjon mellom XXXVIII og R^5-Cl (R^5 er ikke X^1-R^6). Slike reaksjoner katalyseres ofte av

10 Lewis-syrer eller protonsyre, som f.eks. $AlCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$, BBr_3 , HCl , HBr o.l. De kan utføres i en rekke forskjellige oppløsningsmidler, idet det foretrekkes å benytte ikke-protoniske oppløsningsmidler, som f.eks. diklormetan, 1,2-dikloretan, nitrometan, klorbenzen o.l. Det vil forstås av en fagmann på

15 området at klore i R^5-Cl ved denne metode og ved de øvrige metoder ofte kan erstattes av et annet halogen eller av en hydroksylgruppe, og at R^5-Cl kan være erstattet med et syreanhydrid (R^7CO)₂O. En alternativ syntese av XXXIX går ut på å utføre en Fischer-reaksjon mellom forbindelser IV og XXIX.

20 Innføring av R^8 i XXXIX foretas ved alkylering med R^8-Hal og en base som beskrevet ovenfor under metoder 2, 4 og 6. En avsluttende hydrolyse av esteren vil gi XV. Alternativt kan estergruppen i XXXIX hydrolyseres og den tilsvarende frie syre ($R^{12} = H$) alkyleres på indolnitrogenet med R^8-Hal og en vandig

25 base, som f.eks. $NaOH$, ved bruk av en faseoverføringskatalysator, som f.eks. metyltrioktylammoniumklorid. Alkylering av syren svarende til XXXIX ($R^{12} = H$) kan også foretas ved bruk av en sterk base, som f.eks. natriumhydrid i et oppløsningsmiddel som f.eks. DMF. Denne sistnevnte prosedyre gir vanligvis

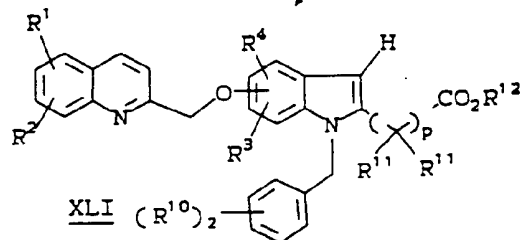
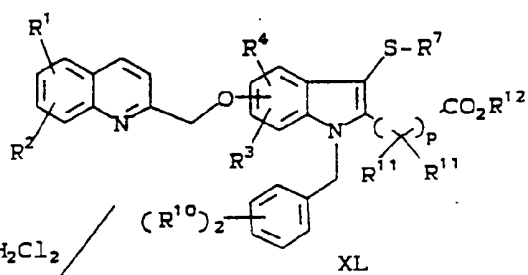
30 esteren av XV, hvor også karboksylgruppen er blitt alkylert. Den frie syre XV kan fåes ved hjelp av standard hydrolyseprosedyrer. Dersom R^8 i XV eller esterforløperen til XV er alkenyl, kan denne reduseres til alkyl ved bruk av hydrogen-gass og en Pt- eller Pd-katalysator i et egnet oppløsnings-

35 middel, ved atmosfæretrykk.

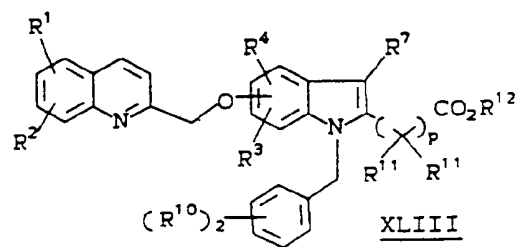
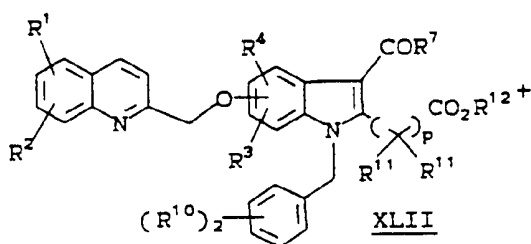
Metode 8

(VI + VII) or
(XXX + IV)
(R⁵=S-R⁷)

AlCl₃/CH₂Cl₂



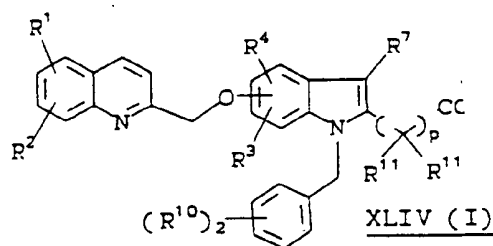
R⁷-COCl/Lewis Acid/CH₂Cl₂



Hydrolyse

XI (I)

Hydrolyse



Metode 8

Forbindelse XL kan fremstilles enten ved kobling av VI til VII (metode 1) eller ved en Fischer-reaksjon mellom IV og XXX (metode 5). Forbindelse XL kan desulfureres ved behandling med en Lewis-syre, som f.eks. AlCl_3 , eller ved reduksjon med Raney-nikkel, til en forbindelse XLI. En Friedel-Crafts-reaksjon utført på XLI med reagenset R^7COCl og en Lewis-syre-katalysator, som f.eks. AlCl_3 , gir 3-acylderivatet XLII, som ved hydrolyse overføres til XI. Ved Friedel-Crafts-reaksjonen kan karbonmonoksyd gå tapt og forbindelse XLIII dannes. Ved hydrolyse under standard betingelser fåes da XLIV. Dannelse av XLIII finner sted når kationen R^{7+} er særlig stabilt, og når reagensene R^7COCl og Lewis-syren blandes før de tilsettes til XLI. Dersom Lewis-syren tilsettes sist, vil hovedproduktet vanligvis være den acylerte forbindelse XLII. Dersom en mildere Lewis-syre, som f.eks. TiCl_4 , anvendes, blir hovedproduktet også XLII.

Det vil være klart for en fagmann på området at reagenset R^7COCl ofte kan erstattes med $\text{R}^7\text{CO-Hal}$ ($\text{Hal} = \text{F}, \text{Br}$ eller I) eller $(\text{R}^7\text{CO})_2\text{O}$.

Foretrukne forbindelser

Foretrukne forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen er følgende:

- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-metyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenylytio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2-metylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-3-(t-butylytio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,

- 3-[N-(p-klorbenzyl)-4-(kinolin-2-ylmetoksy)-3-(t-butyltio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(p-klorbenzyl)-7-(kinolin-2-ylmetoksy)-3-(t-butyltio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
5 3-[N-metyl-3-(p-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(4-klorbenzyl)-3-i-propoksy-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2-etylpropansyre,
10 3-[N-benzyl-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(n-propyl)-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
15 3-[N-etyl-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(1,1-dimetyletyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(1-metyletyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
20 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-syklopropyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(1-metyl-1-syklopropyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
25 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-syklopentyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(4-klorbenzyl)-3-sykloheksyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(α , α -dimetylbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
30 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(2-{4-klor- α , α -dimetylbenzyl})-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
3-[N-(1,1-dimetyletyl)-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
35 3-[N-(1,1-dimetylpropyl)-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forsøk for bestemmelse av biologisk aktivitet.

Forbindelsene med formel I kan testes ved bruk av de følgende forsøk for å bestemme deres aktivitet med hensyn til å inhibere biosyntesen av leukotrien hos mennesker og pat-
5 tedyr.

Forsøk med polymorfonukleære (PMN) leukocytter fra rotters bukhule.

I eterbedøvede rotter injiseres (i.p.) 8 ml av en
10 suspensjon av 6 g natriumkaseinat i ca. 50 ml vann. Etter 15-24 timer avlives rottene med CO₂, og cellene fra bukhulen oppsamles ved vaskning med 20 ml buffer (Eagles MEM inneholdende 30 mM HEPES innstilt på pH 7,4 med NaOH. Cellene pellet-eres (350 g; 5 min.), suspenderes på ny i buffer under kraftig
15 rysting, filtreres gjennom linsepapir, sentrifugeres på ny og suspenderes til slutt i buffer i en konsentrasjon av 10 celler pr. ml. En 500 ml alikvotdel PMN-leukocytt suspensjon og testforbindelse preinkuberes i 2 minutter ved 37°C, hvorpå det foretas tilsetning av 10 mM A-23187. Suspensjonen omrøres i
20 ytterligere 4 minutter og blir deretter biotestet for bestemmelse av LTB₄-innholdet ved tilsetning av en alikvotdel til en andre 500 ml's porsjon av PMN-leukocytt suspensjonen ved 37°C. Det LTB₄ som dannes ved den første inkubering, forårsaker aggregering av den andre PMN-leukocytt suspensjon, hvilket
25 måles som en endring i lystransmisjonen. Størrelsen av testaliquotdelen velges slik at det oppnåes en endring i transmisjonen som er lavere enn den maksimale (vanligvis -70%) for den ubehandlede kontrollprøve. Den prosentvise inhibering av LTB₄-dannelsen beregnes ut fra forholdet mellom endringen i
30 transmisjonen for prøven og endringen i transmisjonen for kontrollprøven som ikke inneholder forbindelsen.

Forsøk med polymorfonukleær (PMN) leukocyt LTB₄ fra mennesker.

35 A. Fremstilling av PMN-leukocytter fra mennesker.
Blod fra mennesker ble fremskaffet ved antecubital venepunktur fra samtykkende frivillige, som ikke hadde tatt noen medisin i løpet av de foregående 7 dager. Blodet ble straks tilsatt til 10 vol% trisodiumcitrat (0,13 M) eller 5 vol% natriumheparin

(1000 IU/ml). PMN-leukocytter ble isolert fra antikoagulert blod ved dekstransedimentering av erythrocytter med påfølgende sentrifugering gjennom Ficoll-Hypaque (spesifikk vekt 1,077), som beskrevet av Boyum (Scand. J. Clin. Lab. Invest., 21 (Supp. 97), 77(1968). Forurensende erythrocytter ble fjernet ved lysis etter behandling med ammoniumklorid (0,16 M) i Tris-buffer (pH 7,65), og PMN-leukocytter ble resuspendert i en mengde av 5×10^5 celler pr. ml i HEPES (15 mM), nemlig bufret Hanks balansert saltoppløsning inneholdende Ca^{2+} (1,4 mM) og Mg^{2+} (0,7 mM); pH 7,4. Levedyktigheten ble testet ved Trypan-blått-utelatelse. Den var i typiske tilfeller større enn 98%.

B. Generering av LTB_4 og radioimmunologisk analyse av dette. PMN-leukocytter (0,5 ml; $2,5 \times 10^5$ celler) ble anbragt i plastrør og inkubert (37°C , 2 min.) med testforbindelser i den ønskede konsentrasjon eller med bærer (DMSO, sluttkonsentrasjon 0,2%) i kontrolløymed. Syntesen av LTB_4 ble igangsatt ved tilsetning av kalsiumionofor A23187 (sluttkonsentrasjon 10 mM) eller bærer, for kontrollprøvenes vedkommende, og den ble tillatt å pågå i 5 minutter ved 37°C . Reaksjonene ble så avsluttet ved tilsetning av 0,25 ml kald metanol, og prøver av hele PMN-leukocyttreaksjonsblandingen ble tatt ut for radioimmunologisk mengdebestemmelse av LTB_4 .

Prøver (50 ml) av autentisk LTB_4 av kjent konsentrasjon i buffer, for radioimmunologisk mengdebestemmelse, (RIA) (1 mM kaliumfosfat, 0,1 mM dinatrium-EDTA; 0,025 mM Thimerosal; 0,1% gelatin; pH 7,3) eller PMN-reaksjonsblanding fortynnet i mengdeforholdet 1:1 med RIA-buffer ble tilsatt reaksjonsrørene. Deretter ble [^3H]- LTB_4 (10 nCi i 100 ml RIA-buffer) og (LTB_4)-antiserum (100 ml av en fortynning i mengdeforholdet 1:3000 i RIA-buffer) tilsatt og rørene hvirvlet. Reaktantene ble tillatt å komme i likevekt ved inkubering natten over ved 4°C . For å skille antistoffbundet LTB_4 fra fritt LTB_4 ble alikvotdeler (50 ml) aktivert trekull (3% aktivert trekull i RIA-buffer inneholdende 0,25% "Dextran T-70" tilsatt, hvorefter rørene ble hvirvlet og tillatt å stå ved romtemperatur i 10 minutter før det ble foretatt sentrifugering ($1500 \times g$; 10 min.; 4°C). Den overflytende væske inne-

holdende antistoffbundet LTB_4 ble dekantert over i flasker, og 4 ml "Aguasol 2" ble tilsatt. Radioaktiviteten ble bestemt ved væskescintillasjonsspektrometri. Forundersøkelser viste at mengden av metanol som var tilstede under den radioimmunologiske mengdebestemmelse, ikke influerte på resultatene. Spesifisiteten av antiserumet og prosedyrens følsomhet er redegjort for av Rokach et al. (*Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine* 1984, 13, 21). Mengden av LTB_4 som var blitt dannet i testprøvene og kontrollprøvene (ca. 20 ng/ 10^6 celler) ble beregnet. Responskurvene for den inhiberende dose ble trukket opp under anvendelse av en fire-parameters algoritme, og fra disse ble IC_{50} -verdiene bestemt. Følgende resultater ble erholdt:

15

20

25

30

35

Eks. nr.	IC50 (ng/ml)
1	1,8
2	1,7
3	5,5
4	1,9
5	36,9
6	2,6
7	55
8	1,1
9	15
11	1,3
12	1,5
13	2,65
14	1,3
16	8
17	4,6
18	1,2
19	6,6
20	2,5
21	54
22	1,4
23	249
24	62
25	2,7
30	134,5
31	1,9
32	2,1
33	1,7
34	33,6
35	2,1
37	13
38	3
39	2,2
40	4,2
41	146

<u>Eks. nr.</u>	<u>IC50 (ng/ml)</u>
43	2,5
44	13,4
45	3,7
46	9,6
47	1,7
48	18,8
49	52,5
50	8,6
51	2,6
52	24,3
53	10,6
54	2,2
55	23,3
58	1,8

Forsøk med asmatiske rotter.

Rotter fåes fra en innavlsslekt av asmatiske rotter.

Det benyttes såvel hunnrotter (190-250 g) som hannrotter (260-400 g).

Eggalbumin (EA), av kvalitet V, krystallisert og frysetørret, fåes fra Sigma Chemical Co., St. Louis. Aluminiumhydroksyd fåes fra Regis Chemical Company, Chicago. Methylsergid-bimaleat skaffes til veie fra Sandoz Ltd., Basel.

Utfordringen og de påfølgende målinger av åndedrettet utføres i en klar plastboks med innvendige dimensjoner 254,0 x 152,4 x 101,6 cm. Boksens lokk er avtagbart. Når boksen er i bruk, holdes det på plass med fire klemmer, og en lufttett forsegling opprettholdes ved hjelp av en pakning av myk gummi. Gjennom midtpunktet i hver ende av kammeret innføres en Devilbiss forstøvningsinnretning (nr. 40) via en lufttett forsegling, og hver ende av boksen er også utstyrt med et utløp. En Fleisch pneumotachograf nr. 0000 innsettes i den ene ende av boksen og kobles til en Grass volumetrisk trykkomformer (PT5-A), som så forbindes med en Beckman Dynograph av type R gjennom dertil egnede sammenkoblingsinnretninger. Mens det foretas aerosolbehandling av antigenet er utløpene åpne og pneumotachografen isolert fra kammeret. Utløpene lukkes, og pneumotachografen og kammeret forbindes med

hverandre under målingen av åndedrettsmønstrene. For utfordring anbringes 2 ml av en 3% oppløsning av antigen i saltoppløsning i hver forstøvningsinnretning, og aerosolen dannes med luft fra en liten Potter membranpumpe som drives
5 ved 68,9 kPa og en strømningshastighet på 8 l/min.

Rotter sensitiveres ved injeksjon (subkutan) av 1 ml suspensjon inneholdende 1 mg EA og 200 mg aluminiumhydroksyd i saltoppløsning. De brukes for forsøket i tidsrommet mellom dager 12 og 24 etter sensitivering. For å eliminere sero-
10 toninkomponenten av responsen blir rottene forhåndsbehandlet intravenøst med 3,0 mg/kg methysergid 5 minutter før utformingen med aerosol. Rottene blir så utsatt for en aerosol bestående av 3% AE i saltoppløsning i nøyaktig ett minutt, hvor-
etter deres åndedrettsprofil registreres i ytterligere 30
15 minutter. Varigheten av sammenhengende dyspnoe måles ut fra de registrerte åndedrettsdata.

Forbindelsene administreres vanligvis enten oralt 1-4 timer før utfordringen eller intravenøst 2 minutter før utfordringen. De blir enten oppløst i saltoppløsning eller i 1%
20 methocel, eller de suspenderes i 1% methocel. Det injiserte volum er 1 ml/kg (intravenøst) eller 10 ml/kg (oralt). Før det foretas oral behandling, lar man rottene faste natten over. Deres aktivitet bestemmes uttrykt ved deres evne til å nedsette varigheten av symptomene på dyspnoe, sammenlignet med en
25 gruppe kontrollrotter behandlet med bærer alene. Vanligvis blir en forbindelse testet i en rekke doser, og det bestemmes en ED₅₀-verdi. Denne defineres som den dose i mg/kg som vil nedsette varigheten av symptomer ved 50%.

De nedenstående eksempler illustrerer oppfinnelsen.

30

Eksempel 1

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

35 Trinn A. 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(metoksyindol-2-yl)-2,2-dimetylpropansyre-metylester.

Til en oppløsning av 39 g metyl-5-(t-butyltio)-2,2-dimetyl-4-oksopentanoat i en blanding av 300 ml toluen og 150 ml iseddik ble det satt 15 g NaOAc og 50 g 1-(4-metoksyfenyl)-1-(p-klorbenzyl)-hydrazin-hydroklorid. Reaksjonen ble opp-

rettholdt under omrøring ved romtemperatur i 3 dager, under argonatmosfære og i mørke. Blandingen ble hellet over i 3 liter vann og ble ekstrahert med 3 x 500 ml EtOAc. Etylacetat ble vasket med 3 x 500 ml vann, hvorefter det ble tilsatt fast NaHCO_3 . Blandingen ble filtrert, og filtratet ble vasket to ganger med vann. Den organiske fase ble tørret over MgSO_4 og inndampet til tørrhet, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd. Smeltepunkt 102-103°C.

10 Trinn B: 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(metoksyindol-2-yl)]-2,2-dimetylpropansyreester.

Forbindelsen fra trinn A ble hydrolysert under anvendelse av 325 ml THF, 500 ml MeOH og 325 ml 1,0 M LiOH. Oppløsningen ble oppvarmet ved 80°C i 3 timer. Oppløsningen ble surgjort med 1 N HCl og ekstrahert med 3 x 200 ml EtOAc. Den organiske fase ble vasket med 2 x 150 ml vann og tørret over MgSO_4 . Oppløsningen ble inndampet til tørrhet, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd. Smeltepunkt 190-191°C.

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 65,27 H 6,57 N 3,04

20 Funnet: C 65,28 H 6,58 N 3,04.

Trinn C: Metyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-5-hydroksy-3-(t-butylytio)-indol-2-yl]-2,3-dimetylpropanoat.

En oppløsning av 61 ml t-butylytiol i 650 ml tørr HMPA ved 0°C ble behandlet porsjonsvis med 26 g 50%-ig NaH i mineralolje etter fjerning av olje med heksan. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter, og 46 g av forbindelsen fra trinn B ble tilsatt.

Reaksjonsblandingen ble så oppvarmet under N_2 ved 175°C i 5 timer. Oppløsningen ble avkjølt og hellet over på knust is, hvorefter den ble behandlet med 2 N HCl inntil pH 5 og ekstrahert med 3 x 500 ml EtOAc. Den organiske fase ble vasket med 3 x 200 ml vann, tørret over MgSO_4 og inndampet. Residuet ble oppløst i 300 ml ether, og diazometan i eter ble tilsatt, inntil all syre var forbrukt. Overskuddet av oppløsningsmiddel ble fjernet, og det oljeaktige residuum ble triturerert med heksan, hvorved det ble tilbake en krystallinsk masse, som ble omkrystallisert fra EtOAc/heksan, hvorved man fikk den ønskede forbindelse i form av et hvitt, krystallinsk

stoff med smeltepunkt 170-171°C. Fra moderluten ble det isolert metyl metyl-3-[N-(p-t-klorbenzyl)-5-hydroksy-3-(t-butylytio)-indol-2-yl]-2,3-dimetylpropanoat, som ble brukt som sådant i eksempel 3.

5

Trinn D: Metyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

33,6 g methyl-3-[N-p-klorbenzyl)-5-hydroksy-3-(t-butylytio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat fra trinn C ble oppløst i 500 ml tørt DMF, og det ble tilført til oppløsningen 2,4 g KI, 30,3 g K₂CO₃, 4,77 g Cs₂CO₃ og 23,5 g 2-(klormetyl)-kinolin-hydroklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 72 timer, hvorefter den ble hellet over i 1,5 liter vann, surgjort med 1 N HCl og ekstrahert med 3 x 200 ml CH₂Cl₂. Den organiske fase ble vasket med 3 x 150 ml H₂O, tørret og inndampet. Residuet ble oppløst i varmt EtOAc og krystallisert ved avkjøling, hvorved det ble avsatt 22,0 g av den ønskede forbindelse. Smeltepunkt 166-167°C.

20

Trinn E: 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Ved bruk av hydrolyseprosedyren ifølge trinn B, men ved bruk av esteren fra trinn D istedenfor esteren fra trinn A, fikk man den ønskede forbindelse, som ble omkrystallisert fra 1:1 EtOAc/heksan. Smeltepunkt 208°C.

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 69,55 H 6,01 N 4,77

Funnet: C 69,77 H 6,05 N 4,70.

30 Eksempel 1A

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: N-acetyl-4-(kinolin-2-ylmetoksy)-anilin.

En blanding inneholdende 100,0 g 2-(klormetyl)-kinolin-hydroklorid, 70,69 g 4-acetamidofenyl og 194 g malt, vannfritt kaliumkarbonat ble omrørt i 1,2 liter DMF i 48 timer under anvendelse av en mekanisk rører. Blandingen ble hellet forsiktig over i 3 liter isvann under kraftig omrøring. Etter at isen hadde smeltet, ble det faste stoff frafiltrert og

skyllet grundig med vann. Det ble omkrystallisert fra 95% etanol og frafiltrert, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i tre omganger.

5 Trinn B: 4-(kinolin-2-ylmetoksy)-anilin.

En oppslemning av 108,9 g N-acetyl-4-(kinolin-2-ylmetoksy)-anilin (Trinn A i 1 liter 95% etanol inneholdende 120 ml 10 M KOH ble kokt med tilbakeløpskjøling under nitrogen i en varmekappe. Etter fullført hydrolyse (ca. 36 timer) ble
10 reaksjonsblandingen avkjølt og etanolen delvis fjernet under vakuum. Blandingen ble så tynnet med 200 ml vann, og de fine gråhvite krystaller ble oppsamlet og skyllet grundig med vann. Etter tørking i luft ga materialet den ønskede forbindelse, som ble benyttet som sådan i det neste trinn.

15

Trinn C: 4-(kinolin-2-ylmetoksy)-fenyldiazoniuksalt.

84 g 4-(kinolin-2-ylmetoksy)-anilin fra trinn B ble oppslemmet i 300 ml avionisert vann og 84 ml 12 M HCl. Suspensjonen ble kraftig omrørt, slik at det ble oppnådd en suspensjon av fine partikler. En forhåndskjølt (5°C) oppløsning av
20 23,88 g natriumnitritt oppløst i 75 ml avionisert vann ble så dryppet til suspensjonen ved 5°C i løpet av 25 minutter. Oppløsningen ble omrørt ved 5°C i 60 minutter for å oppnå diazoniumsaltet i form av en klar, brun oppløsning. Tilstedeværelse av overskudd av HNO₂ ble bekreftet med KI-stivelses-
25 papir, og oppløsningens pH-verdi var på ca. 3,0. Dersom en hvit suspensjon fortsatt forelå etter 1 time, ble blandingen filtrert gjennom en glassulldott, hvorved diazoniumsaltet ble oppnådd i filtratet.

30

I mellomtiden var det blitt fremstilt en natriumhydrosulfittoppløsning ved oppløsning av 321 g natriumhydrosulfitt (renhet ca. 85%) i 2 liter avionisert vann og kjøling til 0-5°C. Til denne oppløsning ble det tilsatt 15 ml 2 N NaOH og 2 l eter. Tofaseoppløsningen ble holdt ved en
35 temperatur nær 0°C gjennom tilsetning av malt is og ble omrørt kraftig. Til denne oppløsning ble diazoniumsaltoppløsningen dryppet under omrøring som ble opprettholdt under hele tilsetningen. Etter endt tilsetning ble det oppnådd et oransefarget faststoff, og 600 ml 2 N NaOH ble tilsatt over et tidsrom av

30 minutter. Reaksjonsblandingen ble så til slutt omrørt i 60 minutter ved 25°C. Det faste stoff ble oppsamlet, oppslemmet i 1 l eter og frafiltrert. Prosedyren ble gjentatt med 2 l vann. Den ønskede forbindelse ble oppnådd som et blekgult faststoff
5 etter frysetørking natten over. Smeltepunkt 73-85°C (spaltes).

Trinn D: 1-(p-klorbenzyl)-1-[4-(kinolin-2-yl-metoksy)-fenyl]-hydrazin.

En mengde av 10 g 4-(kinolin-2-ylmetoksy)-fenyl-
10 hydrazin fra trinn C ble tilsatt til en oppløsning av 10,5 ml diisopropyletylamin og 150 ml CH₂Cl₂. Til den gule suspensjon ble det tilsatt 9,11 g p-klorbenzylklorid og deretter 3,64 g Bu₄NBr og 50 ml CH₂Cl₂. Reaksjonsoppløsningen ble omrørt i ca. 24 timer. Da det ikke lenger var noe utgangsmateriale tilbake,
15 ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann og ekstrahert 3 ganger med CH₂Cl₂. De sammenslåtte organiske faser ble vasket én gang med vann og tørret over MgSO₄ og deretter filtrert og inndampet til tørrhet. Det faste residuum ble tørket under vakuum natten over, før det ble tatt opp i eter/metanol i for-
20 holdet 90/10. Den ønskede forbindelse ble derved oppnådd i form av et blekgult faststoff. Smeltepunkt 130°C.

Trinn E: 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

25 Metylesteren av den ønskede forbindelse ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i trinn A i eksempel 1, men ved bruk av fenylhydrazinet fra trinn D i eksempel 1A som utgangsmateriale.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt under beting-
30 elsene beskrevet i trinn B i eksempel 1.

Eksempel 2

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-metyl-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

35 Forbindelsen ble fremstilt etter metoden ifølge eksempel 1, men ved bruk av metyl-2,2-dimetyl-4-oksoheksanoat som utgangsmateriale i trinn A stedenfor metyl-5-t-butylytio-2,3-dimetyl-4-okso-pentanoat. Smeltepunkt 215-217°C.

Eksempel 3

Fremstilling av 3-[N-(p-t-butyltiobenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Metylester-biproduktet fra trinn C i eksempel 1 ble
 5 omsatt med 2-(klormethyl)-kinolin ved bruk av betingelsene
 ifølge trinn D og E i eksempel 1, hvorved den ønskede forbind-
 else ble oppnådd. Smeltepunkt 172-173°C.

Eksempel 4

10 Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenyltio)-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter metoden beskrevet i
 eksempel 1, idet metyl-5-fenyltio-2,2-dimetyl-4-okso-pentanoat
 ble benyttet istedenfor metyl-5-t-butyltio-2,3-dimetyl-4-okso-
 15 pentanoat i eksempel 1 (trinn A).

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt . H₂O:

Beregnet: C 64,91 H 5,30 H 4,20

Funnet: C 64,94 H 5,04 N 4,15.

20 Eksempel 5

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenylsulfonyl)-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre, N-oksyd.

430 mg 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat fra trinn D i
 25 eksempel 4 ble oppløst i 5 ml kaldt CH₂Cl₂ og behandlet med en
 oppløsning av 448 mg 80% m-klorperbenzoesyre (MCPBA) i CH₂Cl₂.
 Etter 24 timer ble oppløsningen hellet over i 10 ml mettet,
 vandig NaHCO₃-oppløsning, ekstrahert med 3 x 10 ml CH₂Cl₂,
 vasket med 2 x 10 ml H₂O, tørret med magnesiumsulfat og inn-
 30 dampet til tørrhet. Residuet ble omkrystallisert fra
 CH₂Cl₂/EtOAc i mengdeforholdet 2:1, hvorved det ble oppnådd
 280 mg av den ønskede forbindelse i form av dens metylester.
 Ved hydrolyse under anvendelse av betingelsene angitt i
 eksempel 1 (trinn B) ble den ønskede forbindelse oppnådd.
 35 Smeltepunkt 197°C (spaltes).

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 66,0 H 4,77 H 4,28

Funnet: C 66,06 H 4,77 N 4,19.

Eksempler 6 og 7

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenylsulfonyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre og
 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenylsulfinyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-
 5 indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

430 mg methyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenyltio)-5-(kinolin-2-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat fra eksempel 4 (trinn D) ble oppløst i 5 ml kaldt metylenklorid, og en oppløsning av 150 mg 80% MCPBA i metylenklorid ble tilsatt. Etter
 10 24 timer ble reaksjonsoppløsningen hellet over i 10 ml mettet, vandig natriumbicarbonatoppløsning og denne blanding ekstrahert 3 ganger med 10 ml metylenklorid. De sammenslåtte organiske faser ble vasket to ganger med 10 ml vann, tørket med magnesiumsulfat og inndampet under vakuum.

15 Ved kromatografering på silikagel (heksan:etylacetat i mengdeforholdet 2:1) ble det oppnådd to forbindelser som ble hydrolysert hver for seg under anvendelse av prosedyren beskrevet i eksempel 1 (trinn B).

3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenylsulfonyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-
 20 indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre:

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt . H₂O:

Beregnet: C 63,57 H 4,89 N 3,12

Funnet: C 63,28 H 4,77 N 3,90

3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenylsulfinyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-
 25 indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre:

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt . H₂O:

Beregnet: C 63,38 H 5,17 N 4,11

Funnet: C 63,28 H 4,89 N 3,97.

30 Eksempel 8

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Methyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-5-(hydroksyindol-2-yl)-2,2-dimetylpropansyre.

35 En suspensjon av 1,0 g 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-metoksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre (fra trinn B i eksempel 1) i 50 ml CH₂Cl₂ ble behandlet med 1,3 ml etan-
 tiol 3,47 g AlCl₃ ved 0°C under argonatmosfære. Etter 40 minutter ble blandingen hellet over i 50 ml 1 N HCl, ekstrahert med

3 x 50 ml CH₂Cl₂, vasket med 2 x 50 ml vann og tørket med MgSO₄, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet. Residuet ble oppløst i 10 ml eter, og diazometan i eter ble tilsatt inntil all syren var forbrukt. Overskuddet av oppløsningsmiddel ble fjernet, og residuet ble kromatografert på silikagel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

Trinn B: 3-[N-(p-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt ved behandling av esteren fra trinn A med 2-(klormethyl)-kinolin-hydroklorid under betingelsene ifølge trinn D og påfølgende hydrolyse under betingelsene ifølge eksempel 1 (trinn B). Smeltepunkt 193-194°C.

Eksempel 9

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzoyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Methyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzoyl-5-benzoyloksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

609 mg methyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-5-hydroksy-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat fra eksempel 8 (trinn A) ble oppløst i 10 ml 1,2-diklorethan, og det ble til oppløsningen tilsatt 0,5 ml benzoylchlorid og 680 mg AlCl₃. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 80°C under argonatmosfære i 1,5 timer, hvorefter reaksjonen ble stoppet med 2 ml 0,5 N Na, K-tartratoppløsning og det ble foretatt ekstraksjon med 3 x 20 ml eter, vaskning med 10 ml H₂O og tørking med MgSO₄. Etter fjerning av oppløsningsmidlet ble det oppnådd et oljeaktig residuum som etter kromatografering på silikagel ga den ønskede forbindelse.

Trinn B: Methyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzoyl-5-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

300 mg av forbindelsen fra trinn A ble oppløst i 4 ml MeOH og behandlet med 1 ml av en 1,4 M oppløsning av NaOMe i MeOH under argonatmosfære i 3 timer. Blandingen ble hullet over i 20 ml 25% NH₄OAc-oppløsning, ekstrahert med 3 x 15 ml eter, vasket med 10 ml H₂O og tørket over MgSO₄, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Den resulterende

olje ble rensset ved kromatografering på silikagel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

Trinn C: 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzoyl-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt under anvendelse av betingelsene angitt i trinn D og trinn E i eksempel 1, idet esteren fra trinn B ble benyttet istedenfor esteren ifølge trinn C i eksempel 1. Smeltepunkt 165-166°C.

Eksempel 10

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzyl-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Methyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzyl-5-benzoyloxy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

360 mg methyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzoyl-5-(benzoyloxy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt ifølge trinn A av eksempel 9), 800 mg ZnI_2 og 500 mg natriumcyanoborhydrid ble omrørt i 5 ml dikloreten ved romtemperatur og under argonatmosfære i 30 minutter. Temperaturen ble så øket til 65°C og holdt der i 3 timer. Etter at oppløsningen var blitt avkjølt ble den hellest over i 10 ml 25% NH_4OAc -oppløsning, ekstrahert med 3 x 15 ml eter, vasket med 10 ml H_2O og tørket over MgSO_4 . Oppløsningen ble inndampet til tørrhet, og residuet ble kromatografert på silikagel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et hvitt skum.

Trinn B: 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzyl-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt under betingelsene angitt i trinn B og trinn C av eksempel 9, men ved bruk av esteren ifølge eksempel 10 (trinn A) istedenfor esteren ifølge eksempel 9 (trinn A). Smeltepunkt 178°C.

Eksempel 11

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(3,3-dimethyl-1-oxo-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropan-syre.

5 Forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i eksempel 9, idet t-butylacetylklorid ble benyttet istedenfor benzoylklorid i trinn A. Smeltepunkt 183-184°C.

Eksempel 12

10 Fremstilling av 2-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-etoksyetansyre.

Trinn A: Metyl-2-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-etanoat.

15 Forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden beskrevet i trinn A-D i eksempel 1, idet imidlertid methyl-4-t-butyltio-3-oxo-butanoat ble benyttet i trinn A istedenfor metyl-t-butyltio-2,2-dimetyl-4-oxopentanoat.

Trinn B: 2-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-etanol.

20 192 mg av forbindelsen fra trinn A ble oppløst i 3 ml THF ved romtemperatur og under argonatmosfære og behandlet med 30 mg litiumaluminiumhydrid. Etter 1 time ble reaksjonsblandingen hellet over i 10 ml av en 0,5 N Na-, K-tartratoppløsning og ekstrahert med 3 x 10 ml EtOAc. Det organiske sjikt ble 25 vasket med 10 ml H₂O, tørket over MgSO₄ og inndampet til tørrhet, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

Trinn C: 2-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-etansyre.

30 Til 91 mg 2-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-etanol fra trinn B i 10 ml THF ved 0°C og under argonatmosfære ble det tilsatt 40 mg 80% natriumhydrid over et tidsrom av 30 minutter. 0,3 ml etylbromacetat ble tilsatt til oppløsningen, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen ble hellet over i 10 ml 25% NH₄OAc-oppløsning, ekstrahert med 3 x 10 ml EtOAc, vasket med 20 ml H₂O og tørket 35 over MgSO₄. Etter fjerning av oppløsningsmidlet og påfølgende

søylekromatografering på silikagel ble etylesteren av den ønskede forbindelse oppnådd. Hydrolyse av denne ester under betingelsene angitt i trinn B av eksempel 1 ga den ønskede forbindelse. Smeltepunkt 185°C (spaltes).

5

Eksempel 13

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter metoden beskrevet i eksempel 10, bortsett fra at det som utgangsmateriale ble benyttet metyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(t-butylacetyloksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt som mellomprodukt i eksempel 11). Smeltepunkt 188°C (spaltes).

15

Eksempel 14

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2-metylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter metoden ifølge eksempel 1, idet metyl-5-t-butyltio-2-metyl-4-okso-pentanoat ble benyttet som utgangsmateriale i trinn A istedenfor metyl-5-t-butyltio-2,2-dimetyl-4-okso-pentanoat.

¹H NMR (250 MHz, aceton-d₆) δ 1,05 (3H, d, J = 6Hz), 1,15 (9H, s), 2,7 (1H, m), 3,2 (2H, d, J = 7Hz), 5,4 (2H, s), 5,6 (2H, s), 6,9 (1H, dd), 7,0 = 2H, d), 7,3 (4H, m), 7,6 (1H, td), 7,7 (1H, d), 7,8 (1H, td), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,3 ppm (1H, d).

Eksempel 15

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-metyl-5-(6,7-diklorkinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter metoden beskrevet i eksempel 1, men ved bruk av metyl-2,2-dimetyl-4-oksoheksanoat som utgangsmateriale i trinn A og 2-(brommetyl)-6,7-diklorkinolin i trinn D.

35

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 63,21 H 4,74 N 4,91

Funnet: C 63,47 H 4,94 N 4,67.

Eksempel 16

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-metyl-5-(7-klorkinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter metoden beskrevet i eksempel 15, men ved bruk av 2-(brommetyl)-7-klorkinolin istedenfor 2-(brommetyl)-6,7-diklorkinolin. Smeltepunkt 105-107°C.

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 67,41 H 5,24 N 4,32

Funnet: C 67,82 H 5,12 N 4,32.

Eksempel 17

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-4-allyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-3-(t-butylyltio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: 3-[N-(p-klorbenzyl)-5-allyloksy-3-(t-butylyltio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

500 mg 3-[N-(p-klorbenzyl)-5-hydroksy-3-(t-butylyltio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat fra trinn C i eksempel 1 ble oppløst i 5 ml DMF og 20 mg K₂CO₃, og 150 mg allylbromid ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer. Vann ble tilsatt, og den organiske fase ble ekstrahert med 3 x 5 ml EtOAc. Den organiske fase ble tørket med MgSO₄ og inndampet. Etter påfølgende kromatografering på silikagel (EtOAc:heksan i mengdeforholdet 1:5) ble den ønskede forbindelse oppnådd.

Trinn B: 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylyltio)-4-allyl-5-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

500 mg av esteren fra trinn A ble overført til den ønskede forbindelse ved oppvarming ved 180°C i m-xylen i 4 timer.

Trinn C: 3-[N-(p-klorbenzyl)-4-allyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-3-(t-butylyltio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt fra forbindelsen ifølge trinn B, men ved bruk av metoden ifølge eksempel 1 (trinn D og E). Smeltepunkt 103-105°C.

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 69,09 H 6,11 N 4,35

Funnet: C 70,55 H 6,31 N 4,29.

Eksempel 18

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-4-allyl-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Metylesteren av ovenstående forbindelse ble fremstilt i henhold til metoden ifølge eksempel 17, men ved bruk av metyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-5-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat som utgangsmateriale (fremstilt i trinn A av eksempel 8) istedenfor esteren benyttet i eksempel 17 (trinn A). Det ble så foretatt hydrolyse etter betingelsene i trinn B av eksempel 1, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd. Smeltepunkt 196-197°C (spaltes).

Eksempel 19

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-3-(t-butyltio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt i henhold betingelsene ifølge eksempel 1, trinn A-E, idet 1-(3-metoksyfenyl)-1-(p-klorbenzyl)-hydrazin-hydroklorid ble benyttet istedenfor utgangsmaterialet benyttet i eksempel 1 (trinn A). Kromatografisk utskillelse av den ønskede regioisomer ble foretatt i trinn A ved isolering av den mest polare forbindelse, nemlig 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-6-metoksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat. Egenskapene av den oppnådde forbindelse var som følger: Smeltepunkt 165-167°C.

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 69,54 H 6,01 N 4,77
Funnet: C 69,46 H 6,18 N 4,96.

Eksempel 20

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-4-(kinolin-2-yl-metoksy)-3-(t-butyltio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Metyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-4-metoksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat ble oppnådd som et biprodukt fra trinn A i eksempel 19 og ble isolert ved kromatografering som den minst polare forbindelse. Forbindelsen ble benyttet som utgangsmateriale ved fremstillingen av den ovenstående ønskede forbindelse under anvendelse av metoden ifølge trinn B-E i eksempel 1.

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 69,54 H 6,01 N 4,77
Funnet: C 69,80 H 6,24 N 4,86.

Eksempel 21

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-7-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt i henhold til trinn A-E i eksempel 1, idet 1-(2-metoksyfenyl)-1-(p-klorbenzyl)-hydrazinhydroklorid ble benyttet istedenfor 1-(4-metoksyfenyl)-1-(p-klorbenzyl)-hydrazinhydroklorid i eksempel 1 (trinn A).

Smeltepunkt 206°C.

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 69,54 H 6,01 N 4,77

Funnet: C 69,40 H 5,88 N 4,65.

Eksempel 22

Fremstilling av 2-[2-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-etoksy]-propansyre-natriumsalt-dihydrat.

Trinn A: Metyl-2-[2-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-etoksy]-propanoat.

Forbindelsen ble fremstilt fra 251 mg 2-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-etanol (trinn B i eksempel 12) under betingelsene angitt i trinn C av eksempel 12 og ved bruk av D,L-2-brompropanoat istedenfor etylbromacetat.

Trinn B: 2-[2-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-etoksy]-propansyre-natriumsalt-dihydrat.

Syren svarende til forbindelsen fremstilt i eksempel 22 ble fremstilt fra esteren fra trinn A i eksempel 22 under betingelsene angitt i trinn B av eksempel 1. 204 mg av syren ble oppslemmet i 1,5 ml EtOH og behandlet med 1 ekvivalent 1 N vandig NaOH og frysetørret i 2 dager, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 61,25 H 5,61 N 4,33

Funnet: C 61,75 H 5,70 N 3,97.

Eksempel 23

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-4-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Metyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-4-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Forbindelsen ble fremstilt etter metoden ifølge trinn A i eksempel 8, men ved bruk av 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-4-metoksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre (trinn B av eksempel 20) istedenfor propansyren benyttet i eksempel 8 (trinn A).

Trinn B: 3-[N-(p-klorbenzyl)-4-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt i henhold til betingelsene angitt i trinn D og E av eksempel 1, idet metyl-3-[N-(p-klorbenzyl)-4-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat ble benyttet istedenfor for propanoat benyttet i eksempel 1 (trinn D). Smeltepunkt 158-160°C.

Analyse m.h.t. C, H og N: Beregnet: C 72,20 H 5,45 N 5,61

Funnet: C 72,25 H 5,60 N 5,75.

Eksempel 24

Fremstilling av 3-[N-(p-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Metyl-3-[6-metoksy-3-(t-butyltio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

En blanding av 4,2 g 3-metoksyfenylhydrazin-hydroklorid og 4,9 g metyl-5-(t-butyltio)-2,2-dimetyl-4-oksopenanoat i 100 ml t-butanol ble kokt med tilbakeløpskjøling i 18 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og inndampet til tørrhet. Residuet ble oppslemmet i 150 ml eter, og oppslemningen ble omrørt i 30 minutter. Saltene ble frafiltrert, og filtratet ble inndampet til tørrhet, hvorved det ble oppnådd et residuum som ble flashkromatografert på silikagel under anvendelse av et elueringsmiddel bestående etylacetat:-toluen (1:99) for isolering av den ønskede forbindelse som den mest polare forbindelse. Smeltepunkt 133°C.

Trinn B: Metyl-3-[N-metyl-3-(t-butylytio)-6-metoksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

En oppløsning av 1,75 g av indolen fra trinn A i 30 ml THF og 3 ml HMPA ble kjølt til -78°C , og til denne oppløsning ble det langsomt tilsatt 10,2 ml av en oppløsning av 0,54 M KHMDS i toluen. Blandingen ble omrørt ved denne temperatur i 15 minutter og behandlet med 0,34 ml jodmetan. Blandingen ble omrørt ved -78°C i 5 timer, hvorefter reaksjonen ble stoppet med 100 ml 1 N HCl. Det ble foretatt ekstraksjon med etylacetat, og det organiske sjikt ble vasket med H_2O , tørket over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet. Residuet ble flashkromatografert på silikagel under anvendelse av etylacetat:heksan (20:80) som elueringsmiddel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et fast stoff. Smeltepunkt $97-98^{\circ}\text{C}$.

Trinn C: Metyl-3-[N-metyl-6-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Til en kald oppløsning av 940 mg av indolesteren fra trinn B og 1,6 ml etantiol i 50 ml CH_2Cl_2 ble det tilsatt portionsvis 4,3 g AlCl_3 . Etter fullført tilsetning ble blandingen omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble så kjølt til 0°C , hvorefter det forsiktig ble tilsatt 200 ml av en 0,5 M oppløsning av Na-, K-tartrat og det ble ekstrahert med CH_2Cl_2 . Det organiske sjikt ble tørret over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet, hvorved det ble oppnådd et fast stoff som ble flashkromatografert på silikagel under anvendelse av etylacetat:heksan (30:70) som elueringsmiddel. Dette ga den ønskede forbindelse. Smeltepunkt $125-126^{\circ}\text{C}$.

Trinn D: Metyl-3-[N-metyl-6-(p-klorbenzoyloksy)-3-(p-klorbenzoyl)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Til en kald oppløsning av 393 mg hydroksyindol fra trinn C i 5 ml THF ble det tilsatt 0,31 ml Et_3N og deretter 0,21 ml p-klorbenzoylklorid. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 minutter, hvorefter reaksjonen ble stoppet med H_2O . Blandingen ble ekstrahert med etylacetat som vara blitt tørret over Na_2SO_4 , og inndampet til tørrhet, hvorved det ble oppnådd et fast stoff som ble oppløst i 10 ml 1,2-diklorethan. Til denne blanding ble det tilsatt ved romtemperatur først

0,38 ml p-klorbenzoylchlorid og deretter 803 mg AlCl_3 . Blandingen ble oppvarmet ved 80°C i 3 timer og avkjølt til romtemperatur, hvorefter det ble tilsatt 50 ml 0,5 N HCl. Blandingen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 , vasket med H_2O , tørket over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet. Residuet ble flashkromatografert på silikagel under anvendelse av etylacetat:heksan (20:80) som elueringsmiddel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et hvitt, fast stoff. Smeltepunkt 138°C .

10

Trinn E: Metyl-3-[N-metyl-3-(p-klorbenzoyl)-6-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat

Til en suspensjon av 270 mg av p-klorbenzoatet fra trinn D i 3 ml MeOH ble det tilsatt 1,2 ml av en oppløsning av 1,3M NaOMe i MeOH, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i to timer. Reaksjonsblandingen ble hellet over i 25% vandig NH_4OAc og ekstrahert med etylacetat. Den organiske ekstrakt ble tørret over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet, og residuet ble flashkromatografert på silikagel under anvendelse av etylacetat:heksan (40:60) som elueringsmiddel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et gult skum.

25

Trinn F: Metyl-3-[N-metyl-3-(p-klorbenzoyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat

Til en oppløsning av 180 mg av fenolen fra trinn E i 5 ml DMF ble det tilsatt 124 mg malt K_2CO_3 og deretter 150 mg 2-(brommetyl)-kinolin. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i atten timer, hellet over i 25% vandig NH_4OAc og ekstrahert med etylacetat. Ekstrakten ble tørret over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet, hvorved det ble oppnådd en olje som ble flashkromatografert på silikagel under anvendelse av etylacetat:heksan (30:70) som elueringsmiddel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et skum.

35

Trinn G: 3-[N-metyl-3-(p-klorbenzoyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre

Til en oppløsning av 230 mg ester fra trinn F i 1,5 ml THF og 3 ml MeOH ble det tilsatt 1M vandig LiOH, og blandingen ble omrørt ved 80°C i fire timer. Blandingen ble avkjølt

Analyse m.h.t. C, H og N:	Beregnet: C 70,65	H 5,16	N 5,32
	Funnet: C 70,42	H 5,25	N 5,40

20 Til en oppløsning av 500 mg av benzoylderivatet fra
trinn D i eksempel 24 i 10 ml 1,2-diklorethan ble det tilsatt
1,19 g ZnI_2 og 700 mg NaBH_3CN . Blandingen ble oppvarmet ved
65°C i fem timer og avkjølt til romtemperatur. Blandingen ble
tilsatt 1N vandig HCl og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble
25 vasket med saltoppløsning, tørket over Na_2SO_4 og inndampet til
tørrrhet, hvorved det ble oppnådd en olje som ble flashkromato-
grafert på silikagel under anvendelse av etylacetat:heksan
(15:85) som elueringsmiddel, hvorved den ønskede forbindelse
ble isolert i form av et hvitt skum.

Til en suspensjon av 425 mg p-klorbenzoat fra trinn A i 3 ml MeOH ble det tilsatt 1,9 ml av en oppløsning av 1,3M NaOMe i MeOH. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i én time, hellet over i 20 ml 25% vandig NH_4OAc og ekstrahert med etylacetat. Den organiske ekstrakt ble tørket over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet, hvorved det ble oppnådd en olje som ble flashkromatografert på silikagel ved bruk av etylacetat:heksan

(30:70) som elueringsmiddel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et hvitt skum.

Trinn C: Metyl-3-[N-metyl-3-(p-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Til en oppløsning av 315 mg av esteren fra trinn B i 3 ml DMF ble det tilsatt 225 mg malt K_2CO_3 og 272 mg 2-(brom-metyl)-kinolin. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i atten timer, hellet over i 25% vandig NH_4OAc og ekstrahert med etylacetat. Den organiske ekstrakt ble tørket over Na_2SO_4 og inndampet til tørrhet, hvorved det ble oppnådd en olje som ble flashkromatografert på silikagel under anvendelse av etylacetat:heksan (30:70) som elueringsmiddel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et skum.

Trinn D: 3-[N-metyl-3-(p-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre, natriumhemihydrat.

Til en oppløsning av 367 mg av esteren fra trinn C i 3 ml THF og 6 ml MeOH ble det tilsatt 1M vandig LiOH, og blandingen ble oppvarmet ved 80°C i to timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og inndampet til tørrhet. Residuet ble oppløst i en blanding av 20 ml 25% vandig NH₄OAc og 20 ml etylacetat (kraftig omrøring er nødvendig). Det organiske sjikt ble fraskilt, tørket over Na₂SO₄ og inndampet til tørrhet, hvorved det ble oppnådd 346 mg av et hvitt, fast stoff. Det faste stoff ble virvlet i to timer ved romtemperatur med 10 ml av en blanding av Et₂O og heksan (1:1), frafiltrert og skyllet med en blanding av Et₂O og heksan (1:2). Det faste, hvite stoff som ble oppsamlet, bestod av den ovenfor angitte forbindelse i den frie syreform. Smeltepunkt 185°C.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt ved oppløsning av den ovenstående syre i 1 ml EtOH, til hvilken det var blitt tilsatt 0,63 ml 1N NaOH. Blandingen ble frysetørret i to dager, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et hvitt. fast stoff.

Analyse m.h.t. C, H og N:

Beregnet:	C	67,32	H	5,29	N	5,07
Funnet:	C	67,15	H	5,35	N	5,17.

Eksempel 26

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-i-propoksy-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen fremstilles i henhold til metoden ifølge eksempel 1, idet imidlertid metyl-5-i-propoksy-2,2-dimetyl-4-oksopentanoat anvendes som utgangsmateriale i trinn A istedenfor metyl-5-t-butyltio-2,2-dimetyl-4-oksopentanoat.

Eksempel 27

10 Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2-etylpropansyre.

Trinn A: Metyl-4-klor-2-etyl-4-pentanoat.

En 2 liters 3-halset kolbe utstyrt med en mekanisk rører, en trykkutjevner tilsetningstrakt og et nitrogeninntak ble tilført 28 ml (200 mmol) diisopropylamin og 400 ml tørt THF. Blandingen ble kjølt til 0°C, hvorefter 125 ml av en 1,6M oppløsning av butyllitium (200 mmol) ble tilført i løpet av 15 minutter. Omrøringen ble fortsatt i ytterligere 45 minutter.

20 Den resulterende oppløsning av litiumdiisopropylamid (200 mmol) ble kjølt til -78°C, hvorefter 9,1 ml (100 mmol) smørsyre ble tilsatt i løpet av 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble tillatt å oppvarmes til romtemperatur (én time), hvorefter den ble oppvarmet ved 55°C i 3,5 timer. Den resulterende gel ble kjølt til -78°C og deretter behandlet med 10,1 ml (110 mmol) 2,3-diklor-1-propen over et tidsrom av 15 minutter. Blandingen ble så tillatt å oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 18 timer.

30 Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 400 ml Et₂O og ekstrahert med 400 ml H₂O og med 300 ml 1N NaOH. De vandige sjikt ble slått sammen og surgjort med 2N HCl inntil pH 1-2, og produktet ble ekstrahert med 2 x 300 ml EtOAc. De organiske sjikt ble slått sammen, vasket med 200 ml saltoppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering og konsentrering ble det oppnådd en gul olje, som ble oppløst i 150 ml tørr MeOH, og det ble tildryppet 1 ml acetylklorid. Den resulterende oppløsning ble kokt forsiktig med tilbakeløpskjøling i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur, hvorefter den ble konsentrert. Det resulterende residuum ble

fortynnet med 600 ml Et₂O, vasket med 200 ml mettet NaHCO₃, vasket med 200 ml saltoppløsning og tørket over MgSO₄. Etter filtrering og konsentrering ble det oppnådd en gul olje som ble renset ved Kugelrohr-destillasjon (kokepunkt 110°C ved 5 0,2 mm Hg), hvorved man fikk metyl-4-klor-2-etyl-4-pentenoat (250 MHz NMR).

Trinn B: Metyl-5-brom-2-etyl-4-oksopentanoat.

Til en kald (0°C) oppløsning av 1,67 g (9,5 mmol) 4-10 klor-2-etyl-4-pentenoat fra trinn 2 i 3 ml MeOH og 16 ml H₂O ble det tildryppet 0,60 ml (11,6 mmol) Br₂. Den resulterende gule oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i én time. Det ble så tilsatt 300 ml EtOAc og 200 ml H₂O. Det organiske sjikt ble fraskilt, vasket med H₂O, 1N NaOH, H₂O og saltoppløsning og 15 tørket over MgSO₄. Etter filtrering og konsentrering ble det oppnådd en gul væske som ble renset ved flashkromatografering (EtOAc/heksan (1:9)) hvorved det ble oppnådd rent metyl-5-brom-2-etyl-4-oksopentanoat (NMR 250 MHz).

20 Trinn C: Metyl-5-(t-butyltio)-2-etyl-4-oksopentanoat.

Til en kald (0°C), omrørt oppløsning av 490 mg (2,07 mmol) av bromketonet fra trinn 2 i 10 ml tørt THF ble det tilsatt først 0,30 ml 2-metyl-2-propyltiol og deretter 0,40 ml (2,9 mmol) trietylamin. Reaksjonsblandingen ble så 25 tillatt å oppvarmes til romtemperatur. Etter 18 timer ble det hvite, faste stoff frafiltrert og filtratet inndampet. Det resulterende gule residuum ble renset ved flashkromatografering (Et₂O/heksan (9:50)), hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i ren form (250 MHz NMR).

30

Trinn D: 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-yl-metoksy)-indol-2-yl]-2-etylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden ifølge eksempel 1, idet det imidlertid ble benyttet metyl-5-t-35 butyltio-2-etyl-4-oksopentanoat som utgangsmateriale i trinn A istedenfor metyl-5-t-butyltio-2,2-dimetyl-4-oksopentanoat.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 63,30 H 5,94 N 4,34

Funnet: C 63,29 H 5,87 N 4,37

5 Natriumsaltet av denne forbindelse og av forbindelsene ifølge andre eksempler ble fremstilt etter metoden ifølge eksempel 25.

Eksempel 28

10 Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-trifluoracetyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3-trifluoracetyl-5-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

310 mg metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat fra eksempel 8 (trinn A) ble oppløst i 3 ml 1,2-diklorethan, og det ble tilført til oppløsningen 0,6 ml trifluoreddiksyreanhydrid og 500 mg AlCl_3 . Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur og under argonatmosfære i fire timer, hvorefter det ble tilsatt 20 ml 0,5N Na-,
20 K-tartratoppløsning og det ble foretatt ekstraksjon med 3 x 20 ml Et_2O , vaskning med 10 ml H_2O og tørkning over MgSO_4 . Etter fjerning av oppløsningsmidlet ble det oppnådd et oljeaktig residuum som ble kromatografert på silikagel, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

25 Trinn B: 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-trifluoracetyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt under anvendelse av betingelsene angitt i trinn D og trinn E i eksempel 1, men ved
30 bruk av esteren fra trinn A istedenfor esteren fra eksempel 1, trinn C.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 7\text{H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 51,72 H 5,29 N 3,76

Funnet: C 51,81 H 5,19 N 3,73

Eksempel 29

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2-metylpropansyre.

Trinn A: Metyl-5-(t-butylio)-2-metyl-4-oksopentanoat.

5 Forbindelsen ble fremstilt etter metoden beskrevet i eksempel 27, men ved bruk av propionsyre som utgangsmateriale i trinn A istedenfor smørsyre.

Trinn B: 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-
10 (kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2-metylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter metoden beskrevet i eksempel 11, idet imidlertid 5-t-butylio-2-metyl-4-oksopentanoat ble benyttet som utgangsmateriale i eksempel 1, trinn A istedenfor 5-t-butylio-2,2-dimetyl-4-oksopentanoat.

15 Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$:

Beregnet: C 66,50 H 5,90 N 4,43

Funnet: C 66,58 H 5,87 N 4,40

Eksempel 30

20 Fremstilling av 3-[3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl)-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Metyl-3-[3-(t-butylio)-5-metoksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

En blanding inneholdende 70,66 g (0,405 mol) 4-metoksyfenylhydrazin $\cdot\text{HCl}$ og 99,54 g (0,405 mol) metyl-5-(t-butylio)-2,2-dimetyl-4-oksopentanoat i 400 ml tert-BuOH ble kokt forsiktig med tilbakeløpskjøling i 48 timer. Blandingen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur, og det utfelte NH_4Cl ble frafiltrert. Residuet ble konsentrert og fraksjonert på en
30 silikasøyle ved bruk av EtOAc/heksan (1:3) som elueringsmiddel. Ved avdampning av den passende fraksjon ble det oppnådd et orangebrunt faststoff som ble krystallisert fra 100 ml EtOH. Utbyttet fra to omganger var på 55,6 g av den ønskede forbindelse.

35

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1,20 (s, 6H), 1,25 (s, 9H), 3,33 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,81 ppm (s, 3H), i tillegg til aromatiske protoner.

Trinn B: Metyl-3-[5-hydroksyindol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat

Til en oppløsning av 25,50 g (73 mmol) av forbindelsen fra trinn A i 250 ml CH_2Cl_2 ved 0°C ble det tilsatt porsjonsvis 87,70 g (9 molekvivalenter) AlCl_3 . Etter fullført
5 tilsetning ble isbadet fjernet og blandingen omrørt ved romtemperatur i tre timer. 27 ml (5 molekvivalenter) EtSH ble tilsatt, og den resulterende blanding ble omrørt i ytterligere fem timer. Den ble så hellet langsomt over i en iskald 1M oppløsning av Na-, K-tartrat. Produktet ble ekstrahert to ganger
10 over i CH_2Cl_2 , og den organiske fase ble vasket tre ganger med vandig NaCl. Etter konvensjonell opparbeidelse med påfølgende kromatografering på silikagel ved bruk av EtOAc/heksan 1:5 - 3:2 ble det oppnådd 13,60 g av den ønskede forbindelse.
Utbytte = 75%.

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,26 (s, 6H), 2,95 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 6,11 (s, 1H), 6,71 (bd, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,26 ppm (s, 1H).

Trinn C: Metyl-3-[5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

20 En blanding av 13,62 g (55,14 mmol) av fenolen fra trinn B og 12,85 g (1,05 molekvivalenter) 2-brommetylkinolin og 15,22 g (2 molekvivalenter) vannfritt K_2CO_3 i 40 ml DMF ble omrørt ved romtemperatur i 48 timer. Blandingene ble så hellet
25 over i en blanding av is og vann, og etter at all isen hadde smeltet, ble det brune, faste stoff oppsamlet og tørket i luft. Det tørkede materiale ble ført gjennom en silikasøyle (under anvendelse av EtOAc/heksan (1:3) som elueringsmiddel) for å fjerne fargen. Det ble derved oppnådd 19 g av forbindelsen. Utbytte = 88%. Ved omkrystallisering fra EtOH ble det
30 oppnådd 14,17 g av den ønskede forbindelse i ren form. Smeltepunkt $131-132^\circ\text{C}$.

Trinn D: Metyl-3-[3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

35 Til en suspensjon av 5,7 g (42 mmol) AlCl_3 i 30 ml CH_2Cl_2 ved 0°C ble det tilsatt 2,4 ml (17 mmol) 3,3-dimetylbutanoylchlorid. Etter 15 minutter ved 0°C ble en oppløsning av 3,0 g (7,7 mmol) av esteren fra trinn C i 10 ml CH_2Cl_2 tilsatt

med en kanyle med to spisser. Blandingen ble omrørt i ytterligere 20 minutter, hvorefter den ble hellet over i en blanding av 150 ml 0,5M Na-, K-tartrat og 100 g is. Produktet ble ekstrahert med EtOAc, og det organiske sjikt ble vasket først med 0,5M Na-, K-tartrat og deretter med H₂O og med saltoppløsning. Oppløsningsmidlet ble så fjernet, og de 3,5 g gulorange olje som ble oppnådd, ble benyttet i det neste trinn uten rensning.

10 Trinn E: 3-[3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den urene ester fra trinn D ble oppløst i en blanding av 20 ml MeOH, 20 ml THF og 5 ml H₂O. Til denne oppløsning ble det tilsatt 2,3 ml (23 mmol) 10M NaOH. Etter omrøring i tre timer ble oppløsningen kjølt til 0°C og 1,5 ml HOAc tildryppet. Oppløsningen ble konsentrert for å fjerne innholdet av THF og MeOH, og produktet ble så ekstrahert over i EtOAc. Det organiske sjikt ble vasket med H₂O og saltoppløsning. Etter tørkning over MgSO₄ ble oppløsningen filtrert og inndampet, hvorved det ble oppnådd et blekt orangefarget fast stoff. Produktet ble omrørt kraftig med en blanding av 30 ml isopropanol og 3 ml H₂O, hvorved det ble oppnådd 2,6 g av den ønskede forbindelse i form av et gråhvitt, amorft, fast stoff. Smeltepunkt 193-196°C (spaltes).

25 Eksempel 31

Fremstilling av 3-[N-(4-trifluormetylbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

30 100 mg (0,21 mmol) av forbindelsen fra eksempel 30 og 98 mg (0,41 mmol) 4-trifluormetylbenzylbromid og 83 mg (0,21 mmol) metyltrioktylammoniumklorid ble oppløst i en blanding av 2 ml 50% NaOH og 0,5 ml benzen. Etter kraftig omrøring i 3,5 timer ble reaksjonsblandingen kjølt til 0°C og surgjort med 2 ml HOAc. Produktet ble ekstrahert med EtOAc, og det organiske sjikt ble vasket med H₂O og saltoppløsning. Etter avdampning av oppløsningsmidlet ble residuet rensset ved flashkromatografering på silikagel under eluering med 1:5 EtOAc/heksan inneholdende 1% HOAc. Det resulterende gule skum ble trituret med 1:4

Et₂O/heksan, hvorved det ble oppnådd 37 mg (28%) av den ønskede forbindelse i form av et blekgult fast stoff.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,22 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,13 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,89-7,70 (3H, m), 7,62-7,45 (4H, m), 7,00-6,85 (4H, m), 5,45 (4H, s), 3,58 (2H, brs), 2,87 (2H, s), 1,30 (6H, s), 1,03 ppm (9H, s).

Eksempel 32

Fremstilling av 3-[N-benzyl-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Ved bruk av metoden ifølge eksempel 31 og under anvendelse av benzylbromid som alkyleringsmiddel ble den ønskede forbindelse oppnådd i form av et gråhvitt fast stoff.

Smeltepunkt 180-183°C (spaltes).

Eksempel 33

Fremstilling av 3-[N-(3-metoksybenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Ved bruk av metoden ifølge eksempel 31 og under anvendelse av 3-metoksybenzylbromid som alkyleringsmiddel ble den ønskede forbindelse oppnådd i form av et gråhvitt fast stoff. Smeltepunkt 173-175°C (spaltes).

Eksempel 34

Fremstilling av 3-[N-allyl-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Allyl-3-[N-allyl-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Til en oppløsning av 100 mg (0,21 mmol) av forbindelsen fra eksempel 30 i 2 ml tørt DMF ble det tilsatt 14 mg (0,47 mmol) 80% NaH, som 15 minutter etter ble etterfulgt av 0,35 ml (4 mmol) allylbromid. Etter 2,5 timer ble det tilsatt mettet NH₄Cl-oppløsning, og produktet ble ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble vasket med H₂O og saltoppløsning, tørret over MgSO₄ og filtrert, hvorefter det ble inndampet. Den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av en gul olje som ble benyttet som sådan i det neste trinn.

Trinn B: 3-[N-allyl-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den urene ester fra trinn 1 ble behandlet i henhold til metoden ifølge eksempel 30, trinn 2, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et gråhvitt fast stoff. Smeltepunkt 146-148°C (spaltes).

Eksempel 35

Fremstilling av 3-[N-4-metoksybenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Etter metoden ifølge eksempel 34, og ved bruk av 4-metoksybenzylklorid som alkyleringsmiddel, ble den ønskede forbindelse oppnådd i form av et hvitt fast stoff.

¹H NMR (250 MHz, aceton-d₆) δ 1,05 (9H, s), 1,27 (6H, s), 2,38 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,78 (2H, s), 5,46 (2H, s), 5,48 (2H, s), 6,70-8,40 ppm (13H, aromater).

Eksempel 36

Fremstilling av 3-[N-metyl-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Etter metoden ifølge eksempel 34, under anvendelse av metyljodid som alkyleringsmiddel, ble den ønskede forbindelse oppnådd i form av et hvitt fast stoff.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt · 1 H₂O

Beregnet: C 68,42 H 6,70 N 5,32

Funnet: C 68,36, H 6,81, N 5,44

Eksempel 37

Fremstilling av 3-[3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: 3-(kinolin-2-ylmetoksy)-fenylhydrazin.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt under anvendelse av betingelsene angitt i trinn A, trinn B og trinn C i eksempel 1A, men ved erstatning av fenolen i trinn A med 3-acetamidofenol. Smeltepunkt 55-70°C (spaltes).

Trinn B: Etyl-(4-klorbenzen)-propanoat.

En oppløsning av 28 g 4-klorbenzaldehyd og 73 g (karboetoksymetylen)-trifenylfosforan i 500 ml toluen ble kokt med tilbakeløpskjøling i to timer. Reaksjonsoppløsningen ble
5 avkjølt til romtemperatur og konsentrert under vakuum til et totalvolum på 150 ml. Det ble så tilsatt 500 ml rent heksan, og blandingen ble tillatt å stå i 18 timer ved romtemperatur. Det faste trifenylfosfinoksyd ble frafiltrert og skyllet med heksan, og filtratet ble inndampet, hvorved det ble oppnådd et
10 råprodukt som ble destillert ved 0,5 mm Hg. Fraksjonen som kokte ved 130°C, ble oppsamlet og bestod av etyl-4-klorcinnamat, som ble redusert på følgende måte: cinnamatet (21 g) ble hydrogenert i 300 ml EtOAc i nærvær av 2 g 5% Pd på karbon i tre timer ved atmosfæretrykk. Etter fullført reaksjon ble
15 reaksjonsblandingen filtrert gjennom en celitt-dott og skyllet med EtOAc, og filtratet ble inndampet til tørrhet, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av en olje.

Trinn C: Metyl-6-(4-klorfenyl)-2,2-dimetyl-4-oksoheksanoat

20 Til en oppløsning av 10 g (4-klorbenzen)-propanoat (trinn B) i 500 ml THF ved +78°C ble det tilsatt 243 ml 0,58M kaliumheksametyldisilazan i toluen. Blandingen ble omrørt ved +60°C i én time. Deretter ble det langsomt tilsatt 6 g 2,2-dimetylravsyreanhydrid i 100 ml THF, og blandingen ble lang-
25 somt oppvarmet til romtemperatur og til slutt omrørt i 18 timer. 1000 ml vann ble tilsatt, og det organiske sjikt ble fraskilt. Det vandige sjikt ble vasket med EtOAc (3 x 250 ml) og surgjort med 1N HCl. Det vandige sjikt ble ekstrahert med EtOAc, og ekstrakten ble tørket over Na₂SO₄ og inndampet,
30 hvorved det ble oppnådd et residuum som ble oppløst i 100 ml THF og 200 ml MeOH og kokt med tilbakeløpskjøling med 100 ml 1N LiOH i fire timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og konsentrert under vakuum inntil vannet var blitt avdestillert. Det ble så tilsatt 500 ml vann, og blandingen ble sur-
35 gjort med 1N vandig HCl og ekstrahert med EtOAc, hvorefter ekstrakten ble tørket over Na₂SO₄ og inndampet, hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av karboksylsyren. Forbindelsen ble behandlet med diazometan i eter, hvorefter blandingen ble inndampet til tørrhet og kromatografert over

silikagel under eluering med EtOAc-heksan (10:90), hvilket gav den ønskede forbindelse i form av et hvitt, fast stoff.
Smeltepunkt 52-54°C.

5 Trinn D: Metyl-3-[3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Til en oppløsning av 2,8 g metyl-6-(4-klorfenyl)-2,2-dimetyl-4-oksoheksanoat (trinn C) i 30 ml toluen og 15 ml HOAc ble det porsjonsvis tilsatt 3,2 g fast 3-(kinolin-2-ylmetoksy)-fenyldiazin (trinn A), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i to timer. Reaksjonsblandingen fortynnet med 200 ml Et₂O, vasket med 1N NaOH og med H₂O, tørket over Na₂SO₄ og inndampet, hvorved det ble oppnådd et urent hydrazon som umiddelbart ble behandlet på følgende måte: det urene hydrazon ble
15 oppløst i en blanding av 15 ml PPE og 30 ml 1,2-diklorethan, og oppløsningen ble omrørt ved 40°C i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble så kjølt til 0°C og behandlet forsiktig med 1N NaOH for å bringe pH-verdien opp på 9. Blandingen ble så ekstrahert med eter, og ekstrakten ble vasket med H₂O, tørket over Na₂SO₄
20 og inndampet, hvorved det ble oppnådd et residuum som ble flashkromatografert på en søyle av silikagel (under eluering med EtOAc-heksan 25:75). Den ønskede forbindelse ble isolert som den mest polare bestanddel i form av et skum.

25 Trinn E: 3-[3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt under anvendelse av betingelsene angitt i trinn B i eksempel 1, idet esteren fra trinn D ble benyttet istedenfor esteren ifølge
30 eksempel 1, trinn A.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt · 1 1/2 H₂O
Beregnet: C 65,75 H 5,33 N 5,11
Funnet: C 66,08 H 5,31 N 5,08

Eksempel 38

Fremstilling av 3-[N-(fenylsulfonyl)-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Metyl-3-[N-(fenylsulfonyl)-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Til en oppløsning av 208 mg metyl-3-[3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (trinn D, eksempel 37) i 5 ml tørt THF og 0,5 ml HMPA ved $\pm 78^{\circ}\text{C}$ ble det tilsatt 0,77 ml 0,58M kaliumheksametyl-
disilazan i toluen, og oppløsningen ble så omrørt ved $\pm 78^{\circ}\text{C}$ i 15 minutter. 0,062 ml nylig destillert benzensulfonylchlorid ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved $\pm 78^{\circ}\text{C}$ i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen ble så tilsatt 25% NH_4OAc og ekstrahert med EtOAc, og ekstrakten ble tørket over Na_2SO_4 og inndampet, hvorved det ble oppnådd et råprodukt. Etter flashkromatografering av residuet i en silikagelsøyle (under eluering med EtOAc-heksan 25:75) ble den ønskede forbindelse oppnådd i form av en olje.

Trinn B: 3-[N-fenylsulfonyl)-(3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt under betingelsene angitt i trinn B i eksempel 1, idet imidlertid esteren fra trinn A ble benyttet istedenfor esteren ifølge eksempel 1, trinn A.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt

Beregnet: C 67,65 H 4,89 N 4,38

Funnet: C 68,07 H 5,18 N 4,32

Eksempel 39

Fremstilling av 3-[N-benzyl-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt under betingelsene angitt i trinn A og trinn B i eksempel 38, idet imidlertid benzylchlorid ble benyttet istedenfor benzensulfonylchloridet ifølge eksempel 38 (trinn A).

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 1/2 \text{ H}_2\text{O}$

Beregnet: C 71,66 H 5,36 N 4,52

Funnet: C 71,65 H 5,49 N 4,44

5 Eksempler 40 og 41

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butylsulfonyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre og 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butylsulfinyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

10 De ønskede forbindelser ble fremstilt under anvendelse av betingelsene angitt i eksempler 6 og 7, idet imidlertid esteren ifølge eksempel 4 (trinn D) ble benyttet istedenfor esteren ifølge eksempel 1 (trinn D).

3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butylsulfonyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre:

15 Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 1 \frac{1}{2} \text{ H}_2\text{O}$

Beregnet: C 61,12 H 5,58 N 4,19

Funnet: C 61,31 H 5,39 N 4,19

20 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butylsulfinyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$

Beregnet: C 61,76 H 5,79 N 4,24

Funnet: C 61,44 H 5,68 N 4,19

25

Eksempel 42

Fremstilling av 3-[N-allyl-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

30 Den ønskede forbindelse ble fremstilt under anvendelse av betingelsene angitt i trinn A og trinn B i eksempel 38, idet imidlertid allylbromid ble benyttet istedenfor bensulfonylkloridet benyttet i eksempel 38 (trinn A).

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$

35 Beregnet: C 66,38 H 5,74 N 4,69

Funnet: C 66,57 H 5,75 N 4,73

Eksempel 43

Fremstilling av 3-[N-(n-propyl)-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

En oppløsning av 190 mg metyl-3-[N-allyl-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (eksempel 42, metylesteren) ble hydrogenert i 4 ml EtOAc i nærvær av 5% Pd på trekull ved atmosfæretrykk i én time. Etter filtrering gjennom en celitt-dott og inndampning av væsken ble metylesteren av den ønskede forbindelse oppnådd. Ved hydrolyse av denne ester under betingelsene angitt i trinn B eksempel 1 ble den ønskede forbindelse oppnådd.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 1 \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Beregnet: C 67,17 H 5,98 N 4,75

Funnet: C 67,38 H 5,44 N 4,85

Eksempel 44

Fremstilling av 3-[N-etyl-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt under betingelsene angitt i trinn A og trinn B i eksempel 38, idet imidlertid jodetan ble benyttet istedenfor benzensulfonylchloridet ifølge eksempel 38 (trinn A).

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

Beregnet: C 65,69 H 5,86 N 4,79

Funnet: C 65,81 H 5,21 N 4,77

Eksempel 45

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(4-t-butylbenzoyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt etter metoden beskrevet i eksempel 1, idet 4-tert-butylbenzoylchlorid ble benyttet istedenfor benzoylchlorid i trinn A.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 2 \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

Beregnet: C 67,81 H 5,97 N 3,86

Funnet: C 67,91 H 6,01 N 3,64

Eksempel 46

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(4-klorbenzoyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Den ønskede forbindelse ble fremstilt etter metoden beskrevet i eksempel 9, ved bruk av 4-klorbenzoylchlorid istedenfor benzoylchlorid i trinn A.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

Beregnet: C 63,89 H 4,78 N 4,03

Funnet: C 64,20 H 4,61 N 3,99

10

Eksempel 47

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(1,1-dimetyletyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Trinn A: Metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

15

3,77 g (6,27 mmol) metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat fra trinn D i eksempel 1 ble oppløst i 75 ml tørt CH_2Cl_2 , og oppløsningen ble tilført 6,27 g (47,0 mmol) AlCl_3 , hvorefter blandingen ble omrørt ved romtemperatur under argonatmosfære i 1,75 timer. Reaksjonen ble så stoppet ved tilsetning av 150 ml 0,5N Na-, K-tartrat, og den resulterende blanding ble ekstrahert tre ganger med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket én gang med 0,5N Na-, K-tartrat og én gang med saltoppløsning og tørket over MgSO_4 . Etter filtrering og fjerning av oppløsningsmidlene ble det oppnådd et brunt, oljeaktig residuum som ble kromatografert på silikagel under anvendelse av EtOAc-heksan (1:3), hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

30

Trinn B: Metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(1,1-dimetyletyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

4,23 g trimetylacetylchlorid (4,32 ml; 35,09 mmol) ble tilsatt til en kald suspensjon (0°C) av 11,7 g (87,7 mmol) AlCl_3 i 60 ml tørt CH_2Cl_2 under argonatmosfære. Den gule blanding ble omrørt ved 0°C i 15 minutter, og en oppløsning av 9,00 g (17,54 mmol) metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt i trinn

35

A) i 40 ml CH_2Cl_2 ble tildryppet (over et tidsrom av 10 minutter) ved 0°C . Reaksjonsblandingen ble omrørt i ti minutter og langsomt hellet over i en iskald og kraftig omrørt blanding av 500 ml 0,5M vandig Na-, K-tartrat og 400 ml EtOAc. Etter 20
5 minutter ble det vandige sjikt ekstrahert to ganger med EtOAc, og de sammenslåtte organiske ekstrakter ble vasket to ganger med H_2O , to ganger med 1N vandig NaOH og to ganger med H_2O og deretter tørket over MgSO_4 . Etter filtrering og fjerning av oppløsningsmidlene ble det oppnådd et gult, oljeaktig residuum
10 som ble kromatografert på silikagel under anvendelse av EtOAc-heksan (1:4), hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

Trinn C: 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(1,1-dimetyletyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

15 Den ønskede forbindelse ble fremstilt i henhold til betingelsene angitt i trinn B i eksempel 1, idet imidlertid esteren fra trinn B ble benyttet istedenfor esteren ifølge eksempel 1. Den oppnådde ønskede forbindelse ble omkrystallisert fra EtOAc-EtOH. Smeltepunkt $201-202^\circ\text{C}$.

20 Analyse beregnet: C 73,57 H 6,36 N 5,05

Funnet: C 73,75 H 6,37 N 5,03

Eksempel 48

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-acetyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter betingelsene beskrevet i trinn B og trinn C av eksempel 47, fra metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt i trinn A i eksempel 47), men ved
30 bruk av acetylklorid istedenfor trimetylacetylklorid i trinn B.

^1H NMR (CD_3COCD_3) δ 1,20 (6H, s), 2,64 (3H, s), 3,62 (2H, br s), 5,47 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,90-6,99 (3H, m), 7,28-7,37 (3H, m), 7,56-7,83 (4H, m), 7,97 (1H, d) 8,05 (1H, d), 8,39
35 ppm (1H, d).

Eksempel 49

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-syklopropankarbonyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter betingelsene

- 5 beskrevet i trinn B og trinn C av eksempel 47, fra metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt i trinn A i eksempel 47), men ved bruk av syklopropankarbonylchlorid istedenfor trimetylacetylchlorid i trinn B.

10 Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt · 1 H₂O:

Beregnet: C 67,27 H 5,31 N 4,61

Funnet: C 67,27 H 5,16 N 4,58

Eksempel 50

- 15 Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(3-syklopentylpropanoyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter betingelsene

- beskrevet i trinn B og trinn C av eksempel 47, fra metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt i trinn A i eksempel 47), men ved bruk av 3-syklopentylpropanoylchlorid istedenfor trimetylacetylchlorid i trinn B.

- ¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 1,09 (2H, m), 1,22 (6H, s), 1,40-1,91 (9H, m), 2,94 (2H, t), 3,68 (2H, br s), 5,46 (2H, s), 5,58 (2H, s), 6,91-6,99 (3H, m), 7,30 (3H, m), 7,53-7,63 (2H, m), 7,72-7,82 (2H, m), 7,96 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,34 ppm, (1h, d).

Eksempel 51

- 30 Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(3-metylbutanoyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter betingelsene be-

- skrevet i trinn B og trinn C av eksempel 47, fra metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt i trinn A i eksempel 47), men ved bruk av 3-metylbutanoylchlorid istedenfor trimetylacetylchlorid i trinn B.

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 0,98 (6H, d), 1,24 (6H, s), 2,30 (1H, m), 2,85 (2H, d), 3,70 (2H, br s), 5,46 (2H, s), 5,58 (2H, s),

6,96 (3H, m), 7,30 (3H, m), 7,55-7,63 (2H, m), 7,73-7,82 (2H, m), 7,95 (1H, d), 8,07 (1H, d), 8,36 ppm (1H, d).

Eksempel 52

- 5 Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-propanoyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter betingelsene beskrevet i trinn B og trinn C av eksempel 47, fra metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt i trinn A i eksempel 47), men ved bruk av propanoylklorid istedenfor trimetylacetylklorid i trinn B.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt · 1 H₂O:

Beregnet: C 66,61 H 5,42 N 4,71

15 Funnet: C 66,87 H 5,45 N 4,69

Eksempel 53

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(2-metylpropanoyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

20 Forbindelsen ble fremstilt etter betingelsene beskrevet i trinn B og trinn C av eksempel 47, fra metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt i trinn A i eksempel 47), men ved bruk av 2-metylpropanoylklorid istedenfor trimetylacetylklorid i trinn B.

¹H NMR (CD₃COCD₃) δ 1,07 (6H, d), 1,16 (6H, s), 3,34 (1H, m), 3,64 (2H, br s), 5,46 (2H, s), 5,57 (2H, s), 6,95 (3H, m), 7,32 (3H, m), 7,45 (1H, br s), 7,60 (1H, br t), 7,71-7,83 (2H, m), 7,97 (1H, d), 8,07 (1H, d), 8,36 ppm (1H, d).

Eksempel 54

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-trimetylacetyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre, natriumsalt.

- 35 Trinn A: Metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3-trimetylacetyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Metode A: 2,00 g (3,9 mmol) av indolet fra eksempel 47, trinn A, og 0,86 g (7,1 mmol) trimetylacetylklorid ble

oppløst i 15 ml tørket CH_2Cl_2 . Blandingen ble kjølt til $\pm 25^\circ\text{C}$, og 1,64 g (12,3 mmol) AlCl_3 ble tilsatt i to porsjoner med fem minutters mellomrom. Etter ti minutter ved temperatur fra ± 20 til $\pm 25^\circ\text{C}$ ble 7 ml 2,5 M vandig HOAc tilsatt til blandingen, slik at temperaturen holdt seg under $\pm 20^\circ\text{C}$. Blandingen ble så oppvarmet til romtemperatur, og sjiktene ble skilt fra hverandre. Det organiske sjikt ble vasket med H_2O , mettet vandig NaHCO_3 og H_2O , hvorefter det ble inndampet til tørrhet. Den resulterende olje ble krystallisert fra 20 ml MeOH, hvorved det ble oppnådd 1,4 g (60%) av den ønskede forbindelse.

Metode B: En oppløsning av TiCl_4 (6 ml av en 1,0 M oppløsning i CH_2Cl_2 , 6,0 mmol) og 0,491 g (4,1 mmol) trimetylacetylklorid ble kjølt til $\pm 5^\circ\text{C}$. Til den kjølte oppløsning ble det tilsatt en oppløsning av 1,025 g (2,0 mmol) av indolet fra eksempel 47, trinn A, i 2 ml CH_2Cl_2 over et tidsrom av 5 minutter. Etter 30 minutter ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av 3 ml 2,5 M vandig HOAc. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur, og sjiktene ble skilt fra hverandre. Det organiske sjikt ble vasket med H_2O , mettet vandig NaHCO_3 og H_2O , hvorefter det ble foretatt inndampning til tørrhet. Den tilbakeblivende olje ble krystallisert fra 10 ml MeOH, hvorved det ble oppnådd 625 mg (53%) av den ønskede forbindelse.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,22 (6H, s), 1,30 (9H, s), 3,29 (2H, s), 3,61 (3H, s), 5,28 (2H, s), 5,47 (2H, s), 6,7-8,2 ppm (13H, m).
IR (Nujol mull) 1636, 1730 cm^{-1} .

Trinn B: 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-trimetylacetyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre, natriumsalt

401 mg (0,67 mmol) av den acylerte metylester fra trinn A, 1,62 EtOH og 64,2 mg av en 50,9% vandig oppløsning av NaOH (0,82 mmol) ble kokt med tilbakeløpskjøling i 42 timer. Under de siste stadier av reaksjonen krystalliserte det seg ut et produkt. Etter endt koking ble produktet frafiltrert og vasket med EtOH, hvorved det ble oppnådd 288 mg (74%) av et orangerfarget fast stoff. Stoffet ble oppslemmet i 3 ml EtOH i åtte timer ved romtemperatur, hvorved 190 g av den ønskede forbindelse ble oppnådd i form av et blekt orangerfarget fast stoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,08 (6H, s), 1,15 (9H, s), 3,23 (2H, s), 5,40 (2H, s), 5,55 (2H, s), 6,7-8,2 ppm (13H, m).

IR (Nujol mull) 1680, 1575 cm^{-1} .

5 Eksempel 55

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-fenylacetyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Forbindelsen ble fremstilt etter prosedyrene beskrevet i trinn B og trinn C i eksempel 47, fra metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat (fremstilt i trinn A i eksempel 47), men ved bruk av fenylacetylklorid istedenfor trimetylacetylklorid i trinn B.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt $\cdot 1 \text{H}_2\text{O}$:

15 Beregnet: C 69,46 H 5,22 N 4,26

Funnet: C 69,71 H 5,25 N 4,11

Eksempel 56

Fremstilling av 3-[N-(4-fluorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Ved bruk av fremgangsmåten ifølge eksempel 31, men ved erstatning av 4-trifluormetylbenzylbromid med 4-fluorbenzylbromid, fåes den ønskede forbindelse.

25

Eksempel 57

Fremstilling av 3-[N-(4-brombenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

30 Ved bruk av fremgangsmåten ifølge eksempel 31, men ved erstatning av 4-trifluormetylbenzylbromid med 4-brombenzylbromid, fåes den ønskede forbindelse.

Eksempel 58

35 Fremstilling av 3-[N-(4-jodbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre.

Ved bruk av fremgangsmåten ifølge eksempel 31, men ved erstatning av 4-trifluormetylbenzylbromid med 4-jod-

benzylbromid, fåes den ønskede forbindelse.

Eksempel 59

Fremstilling av 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dietylpropan-
5 syre.

Trinn A: Metyl-4-klor-2,2-dietyl-4-pentenoat.

Til en kald oppløsning (0°C) av 0,80 ml (5,7 mmol) diisopropylamin i 5 ml THF ble det tilsatt 3,4 ml av en 1,6 M
10 oppløsning av butyllitium (5,4 mmol) i heksan over et tidsrom av fem minutter, og omrøringen ble fortsatt i ytterligere 45 minutter. Deretter ble det tilsatt en oppløsning av 800 mg (5 mmol) metyl-4-klor-2-etyl-4-pentenoat fra eksempel 27, trinn A, i 2 ml THF, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i
15 ytterligere 30 minutter. Det ble så tilsatt 440 µl (5,5 mmol) etyljodid, og reaksjonen ble tillatt å pågå ved romtemperatur i to timer. Reaksjonen ble stoppet med 50 ml 25 vekt% NH₄OAc-buffer og ekstrahert med EtOAc. Det organiske sjikt ble fra-skilt, tørret over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Råproduktet
20 ble renset ved Kugelrohr-destillasjon (kokepunkt 120°C ved 0,1 mm Hg), hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

Trinn B: Metyl-5-(t-butylytio)-2,2-dietyl-4-oksopentanoat.

Forbindelsen ble fremstilt i henhold til metoden
25 ifølge eksempel 27, trinn B og trinn C, men ved bruk av metyl-4-klor-2,2-dietyl-4-pentenoat som utgangsmateriale i trinn B istedenfor metyl-4-klor-2-etyl-4-pentenoat.

Trinn C: Metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butylytio)-5-(kinolin-
30 2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dietylpropanoat.

Til en blanding av 660 mg (1,7 mmol) 1-(4-klorbenzyl)-[4-(kinolin-2-ylmetoksy)-fenyl]-hydrazin fra eksempel 1A, trinn D, og 160 mg (1,95 mmol) vannfritt NaOAc i 3 ml toluen ble det tilsatt 1,5 ml iseddik. Etter 30 minutter ble
35 det tilsatt en oppløsning inneholdende 402 mg (1,47 mmol) metyl-5-(t-butylytio)-2,2-dietyl-4-oksopentanoat fra trinn B i 1 ml toluen, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 24 timer ved romtemperatur og i 48 timer ved 65°C. Reaksjonsblandingen ble så fortynnet med EtOAc, vasket med 0,25 vekt% NH₄OAc-buffer og

tørket over MgSO_4 . Etter filtrering og konsentrering ble det oppnådd en viskøs olje, som ble rensset ved flashkromatografering på silikagel (elueringsmiddel: EtOAc-heksan i mengdeforholdet 15:85), hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

¹H NMR (250 MHz aceton- d_6); δ 0,85 (6H, t), 1,1 (9H, s), 1,7 (4H, q), 3,2 (2H, s), 3,6 (3H, s), 5,4 (2H, s), 5,5 (2H, s), 6,9 (3H, m), 7,3 (4H, m), 7,6 (1H, dd), 7,7 (1H, d), 7,8 (1H, td), 7,9 (1H, d), 8,1 (1H, d), 8,3 ppm (1H, d).

10 Trinn D: Metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dietylpropanoat.

Forbindelsen ble fremstilt etter metoden ifølge eksempel 47, trinn A, men ved bruk av metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dietylpropanoat fra trinn C istedenfor metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butyltio)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Trinn E: Metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dietylpropanoat.

Til en kald oppløsning (0°C) av 177 mg (0,33 mmol) metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dietylpropanoat (fra trinn D) i 3 ml CH_2Cl_2 ble det tilsatt 220 mg (1,65 mmol) AlCl_3 etterfulgt av μl (0,66 mmol) t-butylacetylklorid. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 20 minutter, hvorefter reaksjonen ble stoppet med 30 ml 0,5N Na, K-tartratoppløsning, og blandingen ble ekstrahert med 3 x 30 ml EtOAc. De organiske sjikt ble slått sammen og tørket over MgSO_4 . Etter filtrering og konsentrering ble det oppnådd et oljeaktig residuum som ble rensset ved flashkromatografering (elueringsmiddel: EtOAc-heksan i mengdeforholdet 17:83), hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

35 Trinn F: 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-okso-1-butyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dietylpropanosyre.

Forbindelsen fra trinn E ble hydrolysert under anvendelse av 2,5 ml THF, 0,6 ml MeOH og 1,5 ml 1N, NaOH. Opp-

løsningen ble oppvarmet ved 70°C i to uker. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert ved tilsetning av 20 ml 25 vekt% Na₄OAc-buffer og ble ekstrahert med 3 x 30 ml EtOAc. De organiske sjikt ble slått sammen, tørket over MgSO₄, filtrert og konsentrert. Det resulterende residuum ble renset ved flashkromatografering (elueringsmiddel: EtOAc-heksan-HOAc i mengdeforholdet 250:750:1), hvorved den ønskede forbindelse ble oppnådd.

Analyse m.h.t. C, H og N for natriumsalt · 1 1/2 H₂O:

10 Beregnet: C 67,70 H 6,43 N 4,15

Funnet: C 67,67 H 6,31 N 4,06.

Eksempel 60

Fremstilling av metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3,6-bis-(acetyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

15 Forbindelsen ble isolert som angitt i trinn B i eksempel 48 ved kromatografering på silikagel (EtOAc-heksan i mengdeforholdet 2:3).

¹H NMR (CD₃COCD₃): δ 1,22 (6H, s), 2,63 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,65 (2H, s), 5,61 (2H, s), 5,65 (2H, s), 6,95
20 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,62 (1H, br t), 7,71-7,85 (4H, m), 7,97 (1H, d), 8,08 (1H, d) 8,40 ppm (1H, d).

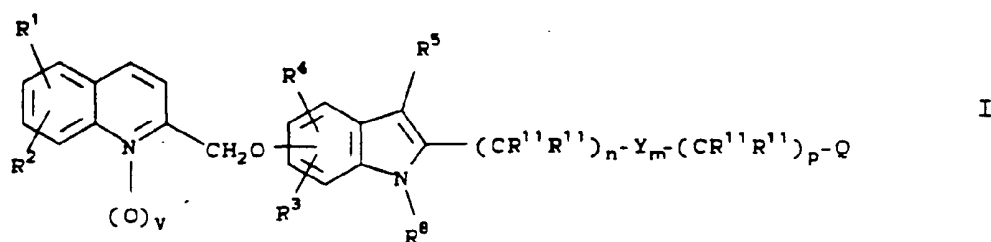
Eksempel 61

25 Fremstilling av metyl-3-[N-(4-klorbenzyl)-3,6-bis-(syklopropankarbonyl)-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropanoat.

Forbindelsen ble isolert som angitt i trinn B i eksempel 49 ved kromatografering på silikagel (EtOAc-heksan i mengdeforholdet 3:7) og ble omkrystallisert fra EtOAc-EtOH.
30 Smeltepunkt 166-167°C.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser av formel I:



hvor:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^{10} er uavhengig hydrogen, halogen, lavere

15 alkyl, lavere alkenyl, $-CF_3$, $-SR^{14}$, $-OR^{15}$ eller $-C(O)R^{16}$;

R^5 er hydrogen, $-CH_3$, X^1-R^6 eller X^2-R^7 ;

R^6 og R^9 er uavhengig: lavere alkyl, eller $-(CH_2)_uPh(R^{10})_2$;

R^7 er $-CF_3$ eller R^6 ;

R^8 er hydrogen eller X^3-R^9 ;

20 hver R^{11} er uavhengig hydrogen eller lavere alkyl, eller to R^{11}

på samme karbonatom er forbundet under dannelselse av en syklo-alkylring med 3 til 6 karbonatomer;

R^{12} er hydrogen eller lavere alkyl;

R^{14} er lavere alkyl;

25 R^{15} er lavere alkyl;

R^{16} er lavere alkyl;

m er 0 til 1;

n er 0 til 3;

p er 1 til 3 når m er 1;

30 p er 0 til 3 når m er 0;

u er 0 til 3;

v er 0 eller 1;

X^1 er O;

X^2 er C(O), $CR^{11}R^{11}$, S, S(O) eller S(O)₂;

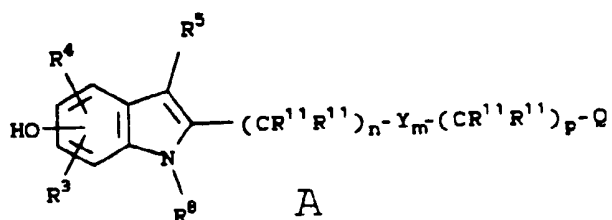
35 X^3 er $CR^{11}R^{11}$, S(O)₂ eller en binding;

Y er X^1 eller X^2 ;

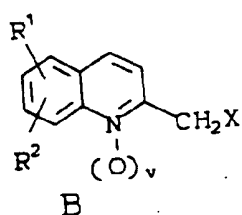
Q er $-CO_2R^{12}$;

karakterisert ved at

a) et indol av formel A:

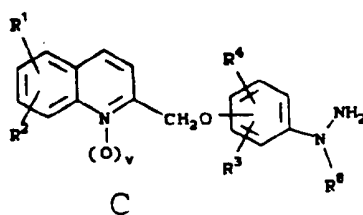


hvor R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{11} , Y , Q , n , m og p er som ovenfor
 10 definert, behandles med et kinolin av formel B:

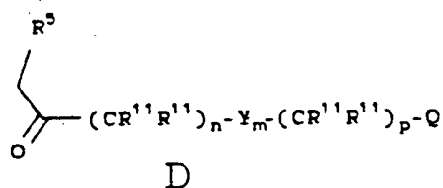


hvor R^1 , R^2 og v er som ovenfor definert og hvor X er
 20 halogen, i nærvær av en base i et egnet oppløsningsmiddel;
 eller

b) et kinolylmetoksyanilin av formel C:

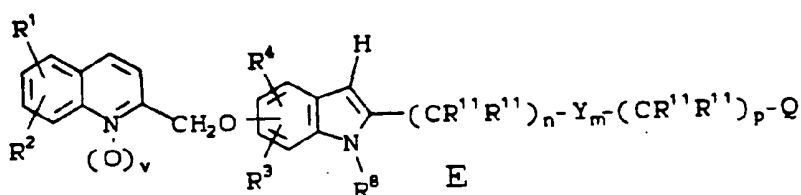


30 hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 og v er som ovenfor definert, behandles
 med et keton av formel D:

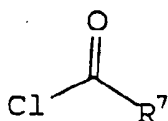


hvor R^5 , R^{11} , Y , Q , m , n og p er som ovenfor definert, i nærvær av en sterk syre, og eventuelt en tilsvarende svak base i et egnet løsningsmiddel, eller

c) at en forbindelse av formel E

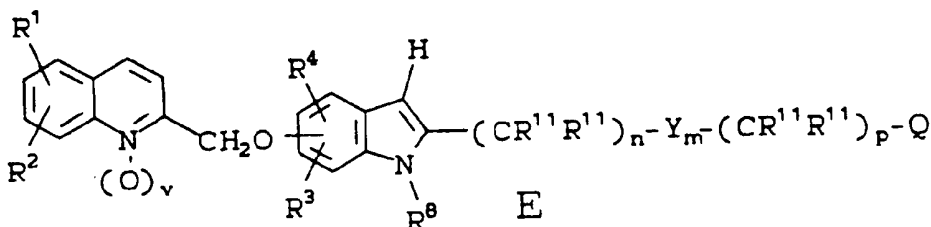


hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^{11} , Y , Q , n , m , p og v er som ovenfor definert, behandles med en fordannet blanding av forbindelsen av formel:



hvor R^7 er som ovenfor definert, og aluminiumklorid i et egnet løsningsmiddel ved et temperaturområde på $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, eller

d) at en forbindelse av formel E



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^{11} , Y , Q , n , m , p og v er som ovenfor definert, behandles med en fordannet blanding av trimetyl-acetylklorid og aluminiumklorid i et egnet løsningsmiddel ved $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylio)-5-(kinolin-2-yl-
metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-metyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-
5 indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(fenylio)-5-(kinolin-2-yl-
metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-benzyl-5-(kinolin-2-ylmetoksy)-
indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 10 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(3,3-dimetyl-1-butyl)-5-
(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-3-(t-butylio)-5-(kinolin-2-yl-
metoksy)-indol-2-yl]-2-metylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-3-(t-
15 butylio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-4-(kinolin-2-ylmetoksy)-3-(t-
butylio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(p-klorbenzyl)-7-(kinolin-2-ylmetoksy)-3-(t-
butylio)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 20 3-[N-metyl-3-(p-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-
indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-i-propoksy-5-(kinolin-2-yl-
metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(t-butylio)-5-(kinolin-2-yl-
25 metoksy)-indol-2-yl]-2-etylpropansyre,
- 3-[N-benzyl-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-
indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(n-propyl)-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-yl-
metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 30 3-[N-etyl-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-ylmetoksy)-
indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(1,1-dimetyletyl)-5-(kinolin-2-
ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(1-metyletyl)-5-(kinolin-2-yl-
35 metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-syklopropyl-5-(kinolin-2-yl-
metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,
- 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(1-metyl-1-syklopropyl)-5-
(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,

3-[N-(4-klorbenzyl)-3-syklopentyl-5-(kinolin-2-yl-
metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,

3-[N-(4-klorbenzyl)-3-sykloheksyl-5-(kinolin-2-yl-
metoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,

5 3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(α , α -dimetylbenzyl)-5-(kinolin-
2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,

3-[N-(4-klorbenzyl)-3-(2-{4-klor- α , α -dimetylbenzyl}-
5-(kinolin-2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,

10 3-[N-(1,1-dimetyletyl)-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-2-
ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,

3-[N-(1,1-dimetylpropyl)-3-(4-klorbenzyl)-6-(kinolin-
2-ylmetoksy)-indol-2-yl]-2,2-dimetylpropansyre,

k a r a k t e r i s e r t v e d at tilsvarende utgangs-
materialer anvendes.

15

20

25

30

35