



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **178191**

(13) **B**

(51) Int Cl<sup>6</sup> **C 07 D 401/04, 401/14, 409/14, 405/14, C 07 D 413/14**

**Styret for det industrielle rettsvern**

(21) Søknadsnr	912301	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	14.06.91	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	14.06.91	(30) Prioritet	02.07.90, DK, 1585/90
(41) Alm. tilgj.	03.01.92		
(44) Utlegningsdato	30.10.95		

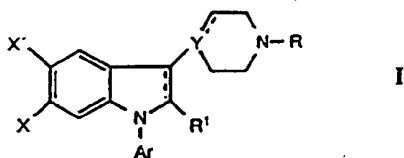
(71) Patentsøker **H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 7-9, DK-2500 København-Valby, DK**  
(72) Oppfinner **Jens Perregaard, Jægerspris, DK**  
**Kim Andersen, København V, DK**  
**Klaus Bøgesø, Lyngby, DK**  
**Henrik Pedersen, Brønshøj, DK**  
(74) Fullmektig **Oslo Patentkontor AS, Oslo**

(54) **Benevnelse** **Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive indolderivater**

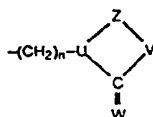
(56) **Anførte publikasjoner** **Ingen**

(57) **Sammendrag**

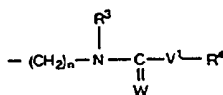
6-substituerte eller 2-alkylsubstituerte indol- eller 2,3-dihydroindolderivater med den generelle formel I



hvor Ar er valgfritt substituert fenyl, eller en heteroaromatisk gruppe; X er hydrogen, halogen, alkyl, alkoksy, hydroksy, alkyltio, alkylsulfonyl, alkyl- eller dialkylamino, cyano, trifluormetyl eller trifluormetyltio; X' er en substituent valgt blant X-substituentene; eller X og X' er bundet sammen for å utgjøre en 5-7-leddet karbocyklisk ring; R<sup>1</sup> er hydrogen eller valgfritt hydroksysubstituert lavere alkyl, forutsatt at når X er hydrogen eller fluor, kan R<sup>1</sup> ikke være hydrogen; Y er nitrogen eller karbon; den stippled linje indikerer valgfrie bindinger; R er hydrogen, alkyl, alkenyl, cykloalkyl eller cykloalkylmetyl valgfritt substituert med hydroksy eller R er en gruppe valgt blant strukturerne 1a og 1b:



1a

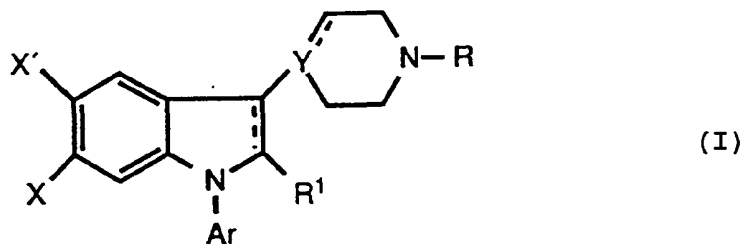


1b

hvor R er et helt tall fra 2 til 6; W er oksygen eller svovel; U er nitrogen eller karbon; Z er en valgfritt substituert 2- eller 3-leddet divalent karbonkjede; V er oksygen, svovel, CH<sub>2</sub> eller NR<sup>2</sup>, hvor R<sup>2</sup> er hydrogen, valgfritt hydroksysubstituert alkyl eller alkenyl eller en cykloalkyl- eller cykloalkylmetylgruppe; V<sup>1</sup> er oksygen, svovel, CH<sub>2</sub> eller N-R<sup>5</sup>, hvor R<sup>5</sup> er definert som R<sup>2</sup> ovenfor; R<sup>3</sup> er hydrogen, valgfritt hydroksysubstituert alkyl eller alkenyl, eller en cykloalkylgruppe; og R<sup>4</sup> er en eller to grupper valgt fra R<sup>3</sup>-substituentene, har langvarig serotonin aktivitet med spesifikk binding til 5-HT<sub>2</sub>-reseptorene i CNS, og de er således egnet for terapeutisk behandling av CNS-lidelser såsom angst, depresjon, søvnforstyrrelser, migræne, negative symptomer av schizofreni og Parkinsons sykdom.

Foreliggende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 6-substituerte og/eller 2-alkylsubstituerte indol- og 2,3-dihydro-indolderivater av den art som er angitt i krav 1's ingress. Forbindelsene har utpreget og langvarig sentral serotonin (5-hydroksytryptamin; 5 HT) -aktivitet med spesifikk binding til 5-HT<sub>2</sub>-reseptorer; de kan med fordel anvendes i behandlingen av CNS-lidelser, såsom angst, depresjon, søvnforstyrrelser, migrene, schizofreni (behandling av de negative symptomer) og Parkinsons sykdom, og har bare liten grad av uønskede bivirkninger.

De nye indol- og 2,3-dihydroindolderivater fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse representeres ved følgende formel I:



hvor Ar er fenyl som eventuelt er substituert med en substituent valgt fra halogen, trifluormetyl eller en heteroaromatisk gruppe, valgt fra 2-tienyl, 3-tienyl, 2-furanyl, 3-furanyl, 2-oksazyl, 2-imidazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl eller 4-pyridyl; den stiplede linje i indolringen indikerer en valgfri binding;

X er hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, hydroksoy, lavere alkyltio, lavere alkylsulfonyl, lavere alkyl- eller dialkylamino, cyano, trifluormetyl, eller trifluormetyltio;

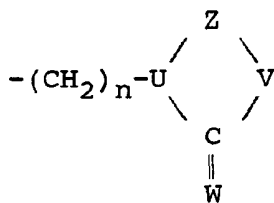
X' er hydrogen eller halogen, eller

X og X' er bundet slik at de utgjør en 5-7-leddet karbocyklisk ring;

R<sup>1</sup> er hydrogen eller lavere alkyl, forutsatt at når X er

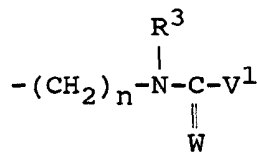
hydrogen eller fluor, kan R<sup>1</sup> ikke være hydrogen;  
 Y er nitrogen eller karbon, og når Y er karbon, indikerer  
 den stiplede linje som går ut fra Y, en valgfri binding;  
 R er hydrogen eller lavere alkyl, valgfritt substituert med  
 5 en hydroksygruppe, således at enhver hydroksygruppe som er  
 tilstede, eventuelt er esterifisert med en alifatisk karb-  
 oksylsyre med fra 2 til 24 karbonatomer, eller R er en  
 gruppe valgt blant strukturene 1a og 1b:

10



15

(1a)



(1b)

hvor n er et helt tall fra 2-6;

20

W er oksygen eller svovel;

U er nitrogen eller karbon;

Z er  $-(\text{CH}_2)_m-$ , hvor m er 2 eller 3, eller Z er  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

V er oksygen, svovel,  $\text{CH}_2$  eller  $\text{NR}^2$ , hvor  $\text{R}^2$  er hydrogen

25

eller lavere alkyl, valgfritt substituert med en hydroksy-

gruppe, eller  $\text{R}^2$  er en cykloalkylgruppe;  
 $\text{V}^1$  er en gruppe  $\text{OR}^4$ ,  $\text{CH}_3$  eller  $\text{N}-(\text{R}^5)\text{R}^6$  hvor hver av  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$   
 og  $\text{R}^6$  er hydrogen eller lavere alkyl;

$\text{R}^3$  er hydrogen, lavere alkyl;

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

30

Også stereoisomerene av de 6-substituerte eller 2-alkyl-  
 substituerte 2,3-dihydroindolderivater med formel I omfat-  
 tes av oppfinnelsen.

35

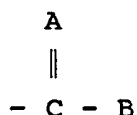
Uttrykkene lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkyltio og  
 lavere alkylsulfonyl betegner slike rettkjedede eller  
 forgrenede grupper som har fra ett til fire karbonatomer.  
 Eksempler på slike grupper er metyl, etyl, 1-propyl, 2-  
 propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-metyl-2-propyl, 2-metyl-1-

propyl, metoksy, etoksy, 1-propoksy, 2-propoksy, metyltio, etyltio, 1-propyltio, 2-propyltio, metylsulfonyl, etylsulfonyl eller lignende.

- 5      Cykloalkyl er en slik gruppe som omfatter 3-8 karbonatomer. Halogen betyr fluor, klor, brom eller jod.

Syreaddisjonssaltene fremstilt ifølge oppfinnelsen er farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene med formel I  
 10      funnet med ikke-toksiske syrer. Eksempler på slike organiske salter er saltene med maleinsyre, fumarsyre, benzosyre, ascorbinsyre, emboninsyre, ravsyre, oksalsyre, bis-metylsalicylsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, eddiksyrer, propionsyre, vinsyre, salicylsyre, sitronsyre, glukonsyre,  
 15      melkesyre, eplesyre, mandelsyre, kanelisyre, sitrconsyre, aspartinsyre, stearinsyre, palmitinsyre, itakonsyre, glykolsyre, p-amino-benzosyre, glutaminsyre, benzen-sulfonsyre og teofyllineddiksyrer, samt 8-halogen-teofyllinene, f.eks. 8-brom-teofyllin. Eksempler på slike uorganiske salter er saltene med saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre og salpetersyre.  
 20

Promedikamentene kan være konvensjonelle estere med tilgjengelige hydroksoygrupper eller spesielt hvis forbindelsen  
 25      er en forbindelse med den generelle formel I hvor W er oksygen og V er  $>NR^2$ , hvor  $R^2$  er hydrogen, kan promedikamentet dannes ved å acylere nitrogen-atomet i V-gruppen slik at den derved representeres av formel I hvor W er oksygen, og V er  $>N-R^2'$  hvor  $R^2'$  betyr en gruppe  
 30



hvor A er O, S eller  $NR^a$ , hvor  $R^a$  er hydrogen, lavere alkyl eller fenyl, eventuelt substituert med en eller flere  
 35      substituenter som er valgt fra gruppen som består av halogen, trifluormetyl, lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkyltio og cyano;

B er en gruppe  $R^b$  som er alkyl eller alkenyl som inneholder 1-24 karbonatomer, eller cykloalkyl, valgfritt substituert med en eller to hydroksygrupper, fenyl valgfritt substituert med en eller flere substituenten valgt fra gruppen som omfatter halogen, trifluormetyl, lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkyltio eller cyano; eller

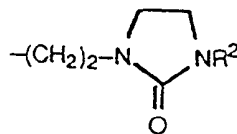
B er  $QR^{b'}$ , hvori Q er O eller S, og  $R^{b'}$  er en av substituentene definert for  $R^b$  ovenfor, eller

B er  $NR^cR^d$ , hvor  $R^c$  og  $R^d$  uavhengig er enten hydrogen eller en av substituentene som er definert for  $R^b$  ovenfor.

Skjønt de sistnevnte promedikamenter ikke er estere, har man funnet at de dekomponerer riktig slik at de frigjør forbindelsen fremstilt ifølge oppfinnelsen i løpet av en ønsket forlenget tidsperiode når den administreres parenteralt som apotekerformulering i en egnet olje, såsom jordnøttolje, sesamolje, bomullsfrøolje, maisolje, soya-bønneolje, olivenolje etc. eller syntetiske estere av fettsyrer og glycerol eller propylenglykol, f.eks. viscoleo®.

Foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen er de indol-derivater hvor:

Ar er fenyl substituert med halogen, fortrinnsvis 4-fluorfenyl;



R er en gruppe

hvor  $R^2$  er defi-

nert ovenfor, fortrinnsvis hydrogen eller isopropyl;

X er valgt fra -Cl, -Br, -CF<sub>3</sub>, og -CH<sub>3</sub>; og/eller X<sup>1</sup> er H eller Cl.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte ved fremstilling av et derivat med den generelle formel I, og denne fremgangsmåte er beskrevet i det følgende.

Forbindelser som har lignende struktur som derivatene

fremstilt i foreliggende oppfinnelse, er beskrevet i søkerens US-patent 4.710.500 (tilsvarende EP-patent 0200323) som beskriver en generell formel som dekker de tilsvarende 1-arylindoler som valgfritt er substituert i benzodelen av indolringsystemet. Det er fastslått at disse forbindelser har kraftige og langvarige dopamin-antagonistiske og/eller 5-HT<sub>2</sub>-antagonistiske aktiviteter.

Men skjønt de 6-substituerte 1-arylindoler fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er inkludert i den generelle formel i nevnte US-patent, er ingen forbindelser substituert i 6-posisjonen blitt spesifikt omtalt. 2-Alkylerte 1-arylindoler er ikke dekket av den generelle formel i nevnte US-patent.

Overraskende er det nå blitt funnet at ved å innføre visse substituenten i 6-stilling i indolringer eller ved å innføre lavere alkylgrupper i 2-stilling i indolringen, blir dopaminergisk (D-2) og noradrenergisk ( $\alpha_1$ )-blokade praktisk talt fraværende, mens disse drivater fremdeles er meget kraftige og langvarige sentralt virkende 5-HT<sub>2</sub>-antagonister. Tilmed med en substituent i 5-posisjon har indolene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse vist seg å være selektive for det serotonergiske system. Bare noen få forbindelser med denne farmakologisk enestående profil er kjent fra litteraturen. Slike forbindelser omfatter ritanserin, seganserin, ICI 169369, ICI 170809, sergolexol og MDL 11939. Disse forbindelser tilhører meget forskjelligartede kjemisk strukturelle klasser. Ritanserin og seganserin er 4,4-difenyl-metylen-1-heteroaryletyl-substituerte piperidiner. MDL-forbindelsene er på lignende måte et 4-fenylmetyl-1-fenyletylpiperidinderivat. ICI-forbindelsene er 3-fenylkinolin-derivater, mens sergolexol tilhører argolinklassen av forbindelser. Indol- og 2,3-dihydroindol-derivatene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er meget forskjellige i kjemisk struktur fra disse kjente 5-HT<sub>2</sub>-antagonistforbindelser.

Tidligere bevis på forskjellige kliniske effekter av 5-HT<sub>2</sub>-antagonister er blitt omtalt. For eksempel kan det henvises til følgende:

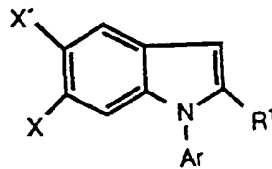
- 5 Den selektive 5-HT<sub>2</sub>-antagonist ritanserin har vist seg å være et antidepressivt middel for å forbedre depressive symptomer av schizofreni. (E. Klieser, W. H. Strauss; Pharmacopsychiat. 21 (1988), s. 391-393) og det er blitt vist at forbindelsen i et dyreforsøk utøver effekter som
- 10 minner om virkningen av angstfordrivende medisin (F.C. Colpart et al; Psychopharmacology (1985) 86; 303-305). Dessuten har det vist seg at ritanserin forbedrer kvaliteten av søvn (P.A.J. Janssen; Pharmacopsychiat. 21 (1988), 33-37).
- 15 Det er videre kjent at 5-HT er medvirkende i migreneangrep. Forbindelsene mellom 5-HT og migreneangrep er flere, og dette antyder at det finnes flere mekanismer hvorved 5-HT kan være medvirkende (Scrip Report; "Migraine - Current trends in research and treatment"; PJB Publications Ltd.; mai 1991). Forskjellige 5-HT<sub>2</sub>-antagonister er under klinisk utprøving som antimigrenemidler, såsom "sergolexole" (jfr. for eksempel Pharma Projects, mai 1991, 1359-1365).
- 25 Studier på "serotonin" og den moderate dopamin-reseptor-antagonist "setoperone" indikerer at blokade av 5-HT<sub>2</sub>-reseptorene kan settes i forbindelse med forbedring av negative symptomer av schizofreni (Ceulemans et al, Psychopharmacology (1985) 85, 329-332).
- 30 Endelig har man funnet at "ritanserin" lindrer nevroleptisk-indusert Parkinsons sykdom (Bersani et al; Clinical Neuropharmacology, 13, No. 6 (1990), 500-506).
- 35 Følgelig tror man at de kraftige og selektive 5-HT<sub>2</sub>-antagonister fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er velgjørende ved behandling av angst, depresjon, søvnfor-

styrrelse, migrene, schizofreni (behandling av de negative symptomer) og Parkinsons sykdom (Parkinsons syndrom), i alt vesentlig uten å forårsake nevrologiske bivirkninger.

5 Oppfinnelsen vedrører således en fremgangsmåte ved fremstilling av de nye 6-substituerte eller 2-alkylerte indoler og 2,3-hydroindoler med formel I, hvilken fremgangsmåte omfatter

a) å omsette et indolderivat med følgende formel:

10

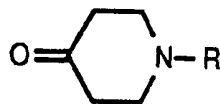


II

15

hvor  $R^1$ , X,  $X'$  og Ar er som definert ovenfor, med et 4-piperidon med formel:

20

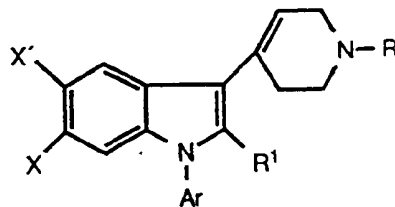


III

hvor R er som definert ovenfor, eller

25 b) å redusere dobbeltbindingen i tetrahydropyridylringen i en forbindelse med formel:

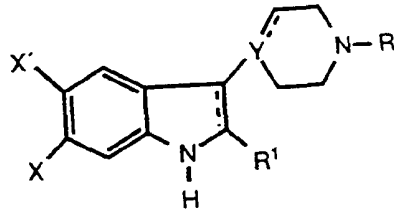
30



IV

35 hvor  $R^1$ , X,  $X'$ , Ar og R er som definert ovenfor, eller

c) å omsette en forbindelse med følgende formel:



V

5 hvor  $R^1$ , X,  $X'$ , Y, R og de stiplede linjer er som defineret ovenfor, med en forbindelse med formel:

10

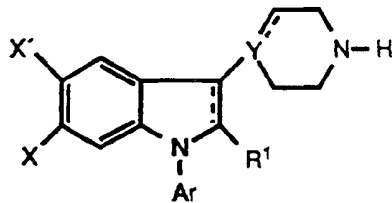
Ar-hal

VI

15 hvor Ar er som defineret ovenfor og "hal" er halogen (Cl, Br eller I) i nærvær av en metallkatalysator, eller

15

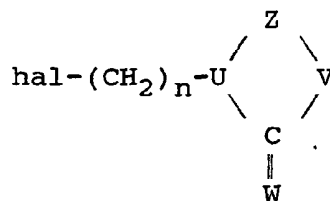
d) å alkylere en forbindelse med følgende formel:



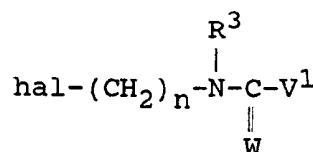
VII

25 hvor  $R^1$ , X,  $X'$ , Y, Ar og de stiplede linjer er som defineret ovenfor, med et lavere alkyl-halogenid, alkylmesylat eller tosylat, et epoksyd med formel  $\text{H}_2\text{C}-\text{CHR}'$  hvor  $R'$  er hydrogen, metyl eller etyl, eller med et halogenid med den generelle formel:

30



(VIIIa)



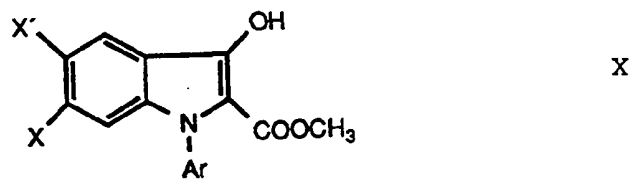
(VIIIb)

35

hvor U, Z, V,  $V^1$ , W,  $R^3$  og n er som definert tidligere og "hal" er klor, brom eller jod, eller

e) å oppvarme en indoksyler ester med følgende formel:

5



10

hvor X,  $X'$  og Ar er som definert ovenfor, i nærvær av en uorganisk saltkatalysator, etterfulgt av fortsatt oppvarming i nærvær av et piperazinderivat med formel:

15

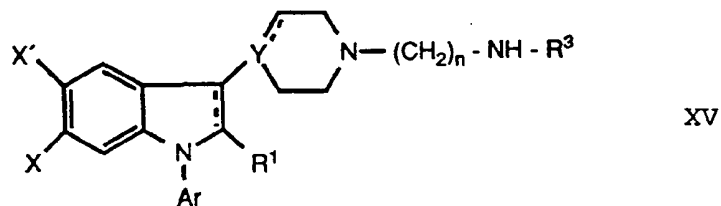


hvor R er som definert ovenfor, eller

20

f) å acylere et aminoalkylderivat med følgende formel:

25

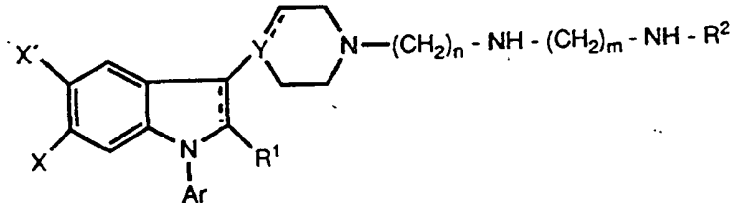


30

hvor  $R^1$ , X,  $X'$ , Y, Ar, n,  $R^3$  og de stiplede linjer er som definert ovenfor, idet man anvender et karboksylsyrehalogenid, anhydrid eller blandet anhydrid, et karbamyl- eller tiokarbamylklorid, isocyanat, isotiocyanater eller substituert klorformiat som acyleringsmiddel, eller

35

g) ringlukningsreaksjon i et mellomliggende derivat med følgende formel:



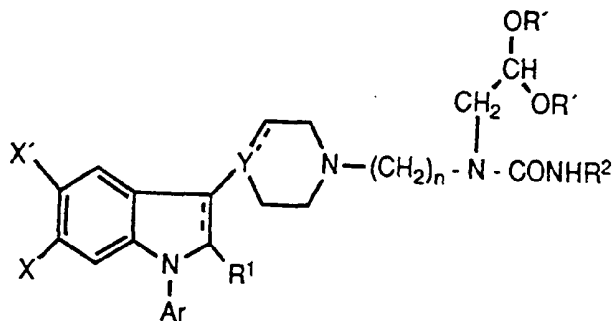
XVI

5

hvor  $R^1$ ,  $X$ ,  $X'$ ,  $Y$ ,  $Ar$ ,  $n$ ,  $R^2$ ,  $m$  og de stiplede linjer er som definert ovenfor, idet man anvender urinstoff, fosgen, tio- fosgen eller karbondisulfid for å innarbeide en karbonyl- eller tiokarbonylgruppe i den hydrocykliske ring med struktur 1a, eller

10

h) ringlukningsreaksjon i et mellomliggende derivat med følgende formel:



XVII

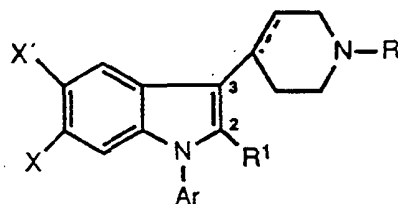
15

20

hvor  $R^1$ ,  $X$ ,  $X'$ ,  $Y$ ,  $Ar$ ,  $n$ ,  $R^2$  og de stiplede linjer er som definert ovenfor, og  $R'$  er lavere alkyl eller alkenyl eller utgjør en ring ved å danne en etylen- eller propylenbro, eller

25

i) å redusere 2,3-dobbeltbindingen i et 3-piperidylindol med følgende formel:



XVIII

30

35

hvor  $R^1$ ,  $X$ ,  $X'$ ,  $Ar$ ,  $R$  og den stiplede linje er som definert ovenfor,

og deretter eventuelt omdanne den erholdte forbindelse med formel I til farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalter derav.

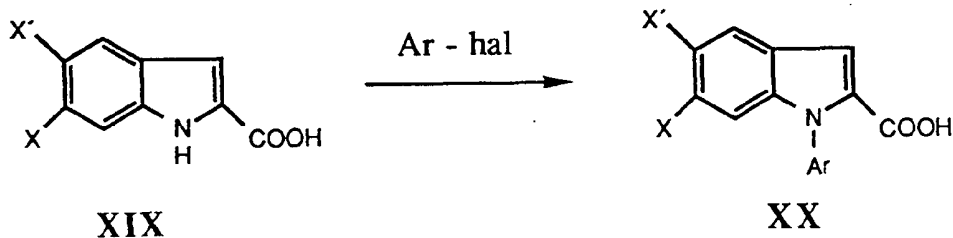
5 Fremstilling av de 2-usubstituerte mellomprodukter og reaksjonsbetingelsene som anvendes i fremgangsmåtene a), b), c), d) og e) er beskrevet i detalj i US-patent 4.710.500 og i litteraturreferanser som er omtalt der for analoge forbindelser.

10

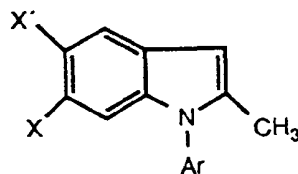
2-Alkyl-substituerte 1-arylindolene (dvs. forbindelser som har struktur II hvor R<sup>1</sup> ikke er hydrogen) er lette å fremstille fra de tilsvarende 2-karboksy-1-arylindoler XX, som fremstilles ved Ullmann-arylering av 2-karboksyindoler XIX (kommersielt tilgjengelige eller fremstilt ved Japp-Klingemann-prosedyren). 2-metylsubstituerte indoler (IIa) ble fremstilt som angitt i følgende reaksjonsskjema:

15

20



25



IIa

30

Ullmann-reaksjonsmetoden er rapportert i søkerens US patent 4.710.500. Reduksjonen av 2-karboksyisyren utføres med letthet i en tottrinnssekvens: 1) reduksjon med LiAlH<sub>4</sub> til det tilsvarende hydroksymetylderivat, 2) katalytisk hydrogenering av metylderivat IIa.

35

Aminoalkylderivater med formel XV som anvendes i metode f) som mellomprodukt, fremstilles lett ved alkylering av det

egnede piperidyl-, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl- eller piper-  
azinyllindolderivat med et  $\omega$ -halogenitril med følgende for-  
mel:  $\text{hal}-(\text{CH}_2)_{n-1}\text{CN}$  i nærvær av en fri base (f.eks.  $\text{K}_2\text{CO}_3$   
eller trietylamin) i et inert løsningsmiddel såsom aceton,  
5 metylisobutylketon eller toluen ved forhøyede temperaturer  
(30-100°C). Cyanogruppen kan reduseres i henhold til stan-  
dard-metoder, idet man anvender f.eks.  $\text{AlH}_3$ -,  $\text{LiAlH}_4$ -,  
 $\text{B}_2\text{H}_6$ - eller et  $\text{BH}_3$ -kompleks.  $\text{R}^3$ -substituenten innføres ved  
direkte alkylering eller ved acylasjons/reduksjons-prosedy-  
10 rer som er åpenbar for en fagmann. Acylasjon av de således  
erholdte aminoderivater utføres ved tilsetning av et acyla-  
sjonsmiddel ved lave temperaturer (-20 - 30°C), fortrinns-  
vis i klorinerte løsningsmidler (diklormetan, kloroform,  
1,1,1-trikloretan) og hvis nødvendig for å nøytralisere  
15 dannede sure reaksjonsprodukter, i nærvær av en base.

Etylendiaminer eller propylendiaminer med formel XVI som  
anvendes som mellomprodukter for ringlukningsreaksjonen i  
metode g), fremstilles ved å gjenta med egnede reagenser  
20 fremgangsmåten som er beskrevet for fremstilling av amino-  
alkylderivater i metode i), idet man anvender nevnte amino-  
alkylderivater som utgangsmaterialer. Generelt er det  
nødvendig med oppvarming (80-150°C) for å oppnå ringluk-  
ningsreaksjoner med de egnede karbonyl- eller tiokarbonyl-  
25 forløperforbindelser (fosgen, tiofosgen, karbondisulfid,  
urea eller tiourea).

Forbindelsene XVII som anvendes i metode h) som mellompro-  
dukter, fremstilles av forbindelser XV hvor  $\text{R}^3$  er H, ved  
30 monoalkylering med passende beskyttede (ketaliserte) 2-  
halogenacetaldehyder, etterfulgt av tilsetning av isocyan-  
ater til det sekundære amin i en inert, klorinert løsnings-  
middel, såsom f.eks.- diklormetan, kloroform eller 1,1,1-  
trikloretan ved værelsestemperatur eller noe over.

35

Ringlukningen i forbindelsene XVII i fremgangsmåte h oppnås

ved debløkkering av aldehydet under sure reaksjonsbetingelser ved 0 - 80°C. Kaliumisocyanat tjener som forløper for cyanourinsyre under sure betingelser (trifluoreddiksyre eller saltsyre) for fremstilling av 3-usubstituerte imidazol-2-on-forløpere.

Reduksjon av 2,3-dobbeltbindingen i indolene med struktur XVIII i metode i) utføres lett ved katalytisk hydrogenering ved uttømmende reaksjonsbetingelser, dvs. forlengede reaksjonstider eller høyt trykk, eller ved diboranreduksjon ved forhøyede temperaurer i inerte løsningsmidler såsom dioksan eller THF, eller ved reduksjon med NaBH<sub>4</sub> eller NaCNBH<sub>3</sub> under egnede sure reaksjonsbetingelser (eddiksyre, saltsyre eller trifluoreddiksyre). I stedet for 3-(4-piperidyl)-substituerte indoler kan de tilsvarende 3-[4-(1,2,3,6-tetrahydro)pyridyl]-substituerte indoler være mellomprodukter for 2,3-dihydroindolderivatene.

$\omega$ -Halogenalkyl-2-imidazolidinon-alkyleringsreagensene (understrukturer av struktur VIIIa) som anvendes i metode d), ble fremstilt i henhold til modifiserte litteratur-fremgangsmåter (se f.eks. Johnston, T.P.; McCaleb, G.S.; Montgomery, J.A. The Synthesis of Antineoplastic Agents. XXXII. N-Nitrosureas. J. Med. Chem. 1963, 6, 669-681; Elbetino, F.F. Belg. Patent 653421, 1965; Chem. Abstr. 1966, 64, 12684; Costeli, J; Züst, A. Tysk Offenl. 2035370, 1971; Chem. Abstr. 1971, 74, 87985z). Andre sidekjeder med struktur VIIIa ble fremstilt som beskrevet i litteraturen.

Når R<sup>2</sup> er en hydroksyalkylsubstituent, kan hydroksygruppen innføres ved avblokkering av et labilt eterderivat, f.eks. ved syreintrodusert avspaltning, ved hydrogenolyse eller ved andre metoder som er kjent for en fagmann.

6-Alkyltio-substituerte indoler eller 2,3-dihydroindoler kan også med letthet fremstilles fra de tilsvarende 6-alkylsulfon- eller 6-alkylsulfoksydsstituerte indoler

5 eller 2,3-dihydroindoler ved reduksjon med egnede reaksjonsmidler, såsom litiumaluminiumhydrid og aluminiumhydrid ved tilbakeløpstemperaturer i inerte, høyt kokende løsningsmidler, såsom f.eks. dioksan, dipropyleter, dibutyleter eller diglyme.

10 Syreaddisjonssaltene av forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles lett ved metoder som er velkjent i faget. Basen omsettes med enten den beregnede mengde organisk eller uorganisk syre i et løsningsmiddel som er blandbart med vann, såsom aceton eller etanol, med isolering av saltet ved konsentrering og avkjøling, eller med et overskudd av syren i et løsningsmiddel som ikke er blandbart med vann, såsom etyleter eller kloroform, slik at det ønskede salt 15 utskilles direkte. Naturligvis kan disse salter også fremstilles ved den klassiske metode med dobbel spaltning av hensiktsmessige salter.

20 Forbindelsene med formel I og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav kan administreres på enhver egnet måte, f.eks. oralt, i form av tabletter, kapsler, pulvere, siruper etc., eller parenteralt i form av løsninger for injeksjon.

25 Når forbindelsen med formel I foreligger som et promedikament derav, er det passende å formulere det som en injiserbar apotekerformulering i en egnet farmasøytisk akseptabel olje, såsom jordnøttolje, sesamolje, bobullfrøolje, maisolje, soyabønneolje, olivenolje osv. eller syntetiske 30 estere av fettsyrer og glycerol eller propylenglykol, f.eks. viscoleo®.

35 Egnede farmasøytiske preparater kan fremstilles ved fremgangsmåter som er velkjente i faget. På egnet måte administreres forbindelsen ifølge oppfinnelsen i enhetsdoseform som inneholder nevnte forbindelse i en mengde på ca. 0,10 - 100 mg, fortrinnsvis ca. 1 - 50 mg. Den totale

daglige dose varierer vanligvis fra 1,0 til 500 mg av den aktive forbindelse ifølge oppfinnelsen.

5 I det følgende illustreres oppfinnelsen ved hjelp av eksempler som på ingen måte bør oppfattes som begrensende for oppfinnelsen.

Eksempel 1 (metode a)

10 6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-hydroklorid, 1a

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol (19 g) ble oppløst i 150 ml på forhånd oppvarmet eddiksyre og tilsatt dråpevis i  
15 løpet av en halv time til en oppløsning av 4-piperidonhydrat-hydroklorid (30 g) i en blanding av trifluoreddiksyre (200 ml) og eddiksyre (100 ml) ved forsiktig tilbake-  
løp. Blandingen ble oppvarmet i ytterligere 2 timer. Etter avkjøling til 50°C og sakte tilsetning av 400 ml aceton  
20 falt hydrokloridsaltet av tittelforbindelsen 1a ut. Saltet ble filtrert vekk og gav 15,6 g. Smp. 294-295 °C.

På tilsvarende måte ble følgende 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indoler fremstilt:

25 1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-6-trifluormetyl-1H-indol, 1b, (olje),

30 1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol, 1c, smp. 262°C,

1-(4-fluorfenyl)-6-(2-propyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol, 1d, (olje),

35 6-brom-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol, 1e, smp. 188-191°C,

5,6-diklor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol, 1f, smp. 196-200°C,

5 6-cyano-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol, 1g, smp. 139-142°C,

1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,5,6,7-tetrahydrocyklopent[f]-1H-indol, 1h, (olje),

10 1-(4-fluorfenyl)-6-metoksy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol, 1i,

1-(4-fluorfenyl)-6-metylsulfonyl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol, 1j.

15

Eksempel 2 (metode d)

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol-hydrobromid, 2a

20

En blanding av forbindelse 1a (10 g), 1-(2-kloretyl)-3-(2-propyl)-2-imidazolidinon (6 g) (fremstilt i henhold til metoden beskrevet i Ger. Offen No. 2035370), kaliumkarbonat (10 g) og et kaliumjodidkrystall i metylisobutylketon (200 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp over natten. Blandingen ble avkjølt til værelsestemperatur, og vann (500 ml) og etylacetat (200 ml) ble tilsatt. Den organiske fase ble skilt vekk, vasket med saltvann (100 ml), tørket (vannfri magnesiumsulfat), og til slutt ble de organiske løsningsmidler dampet bort, hvilket etterlot tittelforbindelsen 2a som en olje. Et hydrobromidsalt krystalliserte fra aceton. Utbytte 4,8 g, smp. 243-245°C.

25

30

35 På tilsvarende måte ble følgende N-alkylerte 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indoler fremstilt:

1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol, 2b, smp. 144°C,

5 5,6-diklor-1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol 2c, smp. 108°C,

10 5,6-diklor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol 2d, smp. 145-148°C,

15 1-(4-fluorfenyl)-6-(2-propyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol 2e, (olje),

20 1-(4-fluorfenyl)-6-(2-propyl-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol 2f, (olje),

6-brom-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol 2g, (olje),

25 6-cyano-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol 2h, smp. 137°C,

30 6-cyano-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol 2i, smp. 146-148°C,

35 1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydrocyklopent[f]-1H-indol 2j, (olje),

1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-

1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1,5,6,7-tetrahydrocyklo-  
pent[f]-1H-indol 2k, (olje),

5 1-(4-fluorfenyl)-6-metyltio-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imid-  
azolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-  
indol 2l, smp. 148-151°C.

Eksempel 3 (metode b)

10 6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-(4-piperidyl)-1H-indol  
hydroklorid, 3a

Forbindelse 1a (10 g) ble tilsatt til 100 ml av en natrium-  
hydroksydøsning, og basen ble deretter ekstrahert med  
15 diklormetan (2 x 50 ml). Den organiske fase ble tørket,  
(vannfritt magnesiumsulfat) og løsningsmidlet ble dampet  
bort. Den gjenværende olje ble oppløst i 100 ml eddiksyre,  
og PtO<sub>2</sub> (300 mg) ble tilsatt. Blandingen ble hydrogenert i  
et Parr-apparat i 5 timer ved 3 atm. Katalysatoren ble  
20 deretter filtrert av, og eddiksyren ble dampet bort. For-  
tynnet natriumhydroksydøsning (200 ml) og etylacetat (200  
ml) ble tilsatt til den gjenværende olje. Den organiske  
fase ble separert og tørket (vannfritt magnesiumsulfat), og  
etylacetat ble dampet bort, og gav den rå tittelforbindelse  
25 3a som en olje. Hydrokloridsaltet krystalliserte fra etan-  
ol, smp. 268°C.

På tilsvarende måte ble følgende 3-(4-piperidyl)-1H-indoler  
fremstilt:

30 6-brom-1-(4-fluorfenyl)-3-(4-piperidinyl)-1H-indol, 3b,  
smp. 156-158°C,

1-(4-fluorfenyl)-3-(4-piperidinyl)-6-trifluormetyl-1H-  
35 indol, 3c, smp. 288-292°C,

1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-3-(4-piperidyl)-1H-indol, 3d

(olje),

1-(4-fluorfenyl)-(6-metylsulfonyl)-3-(4-piperidyl)-1H-indol, 3e (olje).

5

Eksempel 4 (metode d)

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 4a

10

Forbindelse 3a (60 g) ble omdannet til den frie base ved ekstrahering med diklormetan (2 x 200 ml) fra fortynnet natriumhydroksydøsning (500 ml). Den organiske fase ble tørket (vannfritt magnesiumsulfat) og filtrert, og løsningsmidlet ble inndampet og etterlot den frie base som en olje. Den således erholdte olje ble oppløst i metylisobutylketon (800 ml), og 1-(2-kloretyl)-3(2-propyl)-2-imidazolidinon (35 g), kaliumkarbonat (50 g) og et kaliumjodidkrystall ble tilsatt. Etter oppvarming under tilbakesløp over natten ble blandingen filtrert mens den ennå var varm, metylisobutylketon ble dampet bort, og dietyleter (400 ml) ble tilsatt. Etter omrøring i en halv time ble det utfelte produkt filtrert vekk. Avsluttende omkrystallisering fra etanol gav 56 g av den rene tittelforbindelse 4a. Smp. 134°C.

25

På tilsvarende måte ble følgende N-alkylerte 3-(4-piperidyl)-1H-indoler fremstilt:

30

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 4b, smp. 182°C,

35

1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-trifluormetyl-1H-indol-oksalat, 4c, smp. 139-141°C,

1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-

piperidyl]-6-trifluormetyl-1H-indol, 4d, smp. 187-188°C,

1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-pyrrolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-6-trifluormetyl-1H-indol-fumarat, 4e, smp. 168-169°C,

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-(2-hydroksyetyl)4-piperidyl]-1H-indol-hydroklorid, 4f, smp. 245-249°C,

1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-1H-indol, 4g, smp. 186-188°C,

6-brom-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 4h, smp. 178-180°C,

1-(4-fluorfenyl)-6-metoksy-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, oksalat, 4i, smp. 105-107°C,

1-(4-fluorfenyl)-6-metoksy-3-[1-[2-(2-oksazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol -oksalat, 4j, smp. 108-110°C,

1-(4-fluorfenyl)-6-metylsulfonyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol -oksalat, 4k, smp. 132-136°C,

3-[1-[2-[3-(2-benzyloksyetyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-klor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol, 4l, olje.

Eksempel 5 (metode b)

1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 5a

3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indolderivatet 2b (40 g) ble oppløst i eddiksyre (500 ml), og PtO<sub>2</sub> (2,4 g) ble

tilsatt. Blandingen ble hydrogenert i et Parr-apparat i 20 timer ved 3 atm. Katalysatoren ble filtrert vekk, og etylacetat (500 ml) og is (2 kg) ble tilsatt. Ved tilsetning av fortynnet ammoniumhydroksyd ble pH-verdien justert til >9.

5 Den organiske fase ble separert vekk, tørket (vannfritt magnesiumsulfat) og filtrert, og til slutt ble etylacetat dampet bort og etterlot 40 g råprodukt. Dette produkt ble oppløst i kokende acetone, ved sakte avkjøling krystalliserte tittelforbindelsen 5a og gav 19 g. Smp. 124°C.

10

På tilsvarende måte ble følgende N-alkylerte 3-(4-piperidyl)-1H-indoler fremstilt ved katalytisk reduksjon:

15 6-brom-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 5b, smp. 119°C,

1-(4-fluorfenyl)-6-(2-propyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol -oksalat, 5c, smp. 179-180°C,

20

1-(4-fluorfenyl)-6-(2-propyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 5d, smp. 175-177°C,

25 5,6-diklor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 5e, smp. 141-142°C,

5,6-diklor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 5f, smp. 182-183°C,

30

1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1,5,6,7-tetrahydrocyklopent[f]-1H-indol, 5g, smp. 197°C,

35 1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1,5,6,7-tetrahydrocyklopent[f]-1H-indol, 5h, smp. 225-228°C,

6-cyano-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 5i, smp. 178°C,

5 6-cyano-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 5j, smp. 175°C.

Eksempel 6 (metode e)

10 6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[4-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1-piperazinyl]-1H-indol, 6a

Til 6-klor-2-metoksykarbonyl-1-(4-fluorfenyl)-3-indolinon (7,5 g) i NMP (75 ml) ble det tilsatt MgCl<sub>2</sub>, 6H<sub>2</sub>O (9g). Blandingen ble oppvarmet ved 130°C under N<sub>2</sub> i 1 time, og til slutt ble temperaturen hevet til 190°C mens vanndamp ble ført bort med en mild strøm av N<sub>2</sub>. 1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-piperazin (12 g) i NMP (30 ml) ble tilsatt, og temperaturen ble holdt ved 190-200°C i ytterligere 1 time. Etter avkjøling til værelsestemperatur ble reaksjonsblandingen helt i etylacetat (200 ml), og en mettett ammoniumkloridløsning (500 ml) ble tilsatt. Den organiske fase ble separert, tørket (vannfritt magnesiumsulfat) og filtrert, og løsningsmidlet ble dampet vekk. Den gjenværende olje ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluent etylacetat/etanol/trietylamin 90/10/4), hvilket gav 5,7 g av ren tittelforbindelse 6a. Smp. 176-177°C.

30 På tilsvarende måte ble følgende 3-(1-piperazinyl)-1H-indol-derivater fremstilt:

1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-3-[4-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1-piperazinyl]-1H-indol, dihydroklorid, 6b, smp. 228°C,

35

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazinyl]-1H-indol, 6c. Smp. 164-165°C.

Eksempel 7 (mellomprodukter for metode f)

3-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidyl]-1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-1H-indol, 7a

5

Til en oppløsning av piperidylforbindelsen 3d (16 g) i aceton (160 ml) ble det tilsatt trietylamin (4 ml) og kloracetonitril (4 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbake-  
10 løp i 1 time, og trietylamin (4 ml) og kloracetonitril (4 ml) ble tilsatt igjen. Blandingen ble deretter oppvarmet under tilbake- løp over natten og filtrert, og aceton ble dampet vekk. Den gjenværende olje ble oppløst i etylacetat og filtrert gjennom mkiselgel (eluert med etylacetat). Forbindelsen med Rf-verdi ca. 0,9 ble oppsamlet, hvilket  
15 gav 6 g 3-(1-cyanometyl-4-piperidyl)-1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-1H-indol. LiAlH<sub>4</sub> (2 g) ble suspendert i tørr dietyleter (60 ml), og cyanometylderivatet ovenfor ble oppløst i tørt THF (100 ml) og tilsatt dråpevis i løpet av 15 min ved 10-15 °C. Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet  
20 under tilbake- løp i 1,5 timer og avkjølt i et isbad, og overskudd av litiumaluminiumhydrid ble ødelagt ved forsiktig tilsetning av en konsentrert natriumhydroksyd-løsning (5 ml). Uorganiske salter ble filtrert vekk, og løsningsmidlet deretter dampet vekk. Den gjenværende olje ble oppløst i  
25 diklormetan, tørket (vannfri magnesiumsulfat) og filtrert, og diklormetan ble dampet vekk. Tittelforbindelsen 7a krystalliserte fra diisopropyleter. Smp. 101-103°C.

På tilsvarende måte ble følgende 2-aminoetylderivat frem-  
30 stilt:

3-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidyl]-6-klor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol, 7b (olje).

35 Eksempel 8 (mellomprodukter for metode f)

6-klor-3-[1-(N-etyl-2-aminoetyl)-4-piperidyl]-1-(4-fluor-

fenyl)-1H-indol, 8a (olje)

Forbindelse 7b (31 g) ble oppløst i diklormetan (400 ml), og trietylamin (10 g) ble tilsatt. Kloracetylchlorid (9 g) oppløst i diklormetan (100 ml) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 min ved 10-15°C. Blandingen ble omrørt i ytterligere 1 time ved værelsestemperatur. Kaldt vann ble tilsatt, den organiske fase ble separert, tørket (vannfritt magnesiumsulfat) og filtrert, og løsningsmidlet ble dampet vekk, hvilket gav 35 g av rå kloracetamid, som deretter ble redusert med litiumaluminiumhydrid i henhold til fremgangsmåten i eksempel 7, hvilket gav 28 g av etylamin-tittelforbindelsen 8a som en olje, som ble anvendt i videre syntese uten rensing.

15

På tilsvarende måte ble følgende N-alkyl-2-aminoetylderivat fremstilt:

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-(N-metyl-2-aminoetyl)-4-piperidyl]-1H-indol, 8b (olje).

20

Eksempel 9 (metode f)

1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-1-ureido]-1-etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-1H-indol, 9a

25

Aminoetylderivatet 7a (3 g) ble oppløst i diklormetan (40 ml), og en oppløsning av 2-propylisocyanat (1 ml) i diklormetan (10 ml) ble tilsatt dråpevis ved 30°C i løpet av 15 min. Blandingen ble omrørt i ytterligere 1 time. Diklormetan ble dampet vekk, og den gjenværende olje ble oppløst i dietyleter. Etter en halv time ble den utfelte tittelforbindelse 9a filtrert vekk. Utbytte 1,8 g. Smp. 173-174°C.

30

På tilsvarende måte ble det med mellomproduktene fra eksemplene 7 og 8 fremstilt følgende derivater:

- 3-[1[2-(3,3-dimetyl-1-ureido)-1-etyl]-4-piperidyl]-1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-1H-indol-oksalat, 9b. Smp. 161°C,
- 5 6-kloro-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(3-metyl-1-tioureido)-1-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol-oksalat, 9c, smp. 167-170°C,
- 10 6-kloro-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[1-etyl-3-(2-propyl)-1-ureido]-1-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol-oksalat, 9d, smp. 175-176°C,
- 15 6-klor-3-[1-[2-(3,3-dimetyl-1-etyl-1-ureido)-1-etyl]-4-piperidyl]-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-oksalat, 9e, smp. 136-138°C,
- 20 6-klor-3-[1-[2-(3,3-dimetyl-1-tioureido)-1-etyl]-4-piperidyl]-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol, 9f, smp. 129-131°C,
- 25 6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-metyl-3-(2-propyl)-1-ureido]-1-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 9g, smp. 118-120°C,
- 30 6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[1,3-dimetyl-1-ureido)-1-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 9h, smp. 106°C,
- 35 6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(1-metyl-3-(2-propyl)-1-ureido)-1-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 9i, smp. 127°C,
- 3-[2-(2-acetylamino-1-etyl)-4-piperidyl]-6-klor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol, 9j, smp. 150-152°C,
- 30 6-klor-3-[2-(2-etyloksykarbonylamino-1-etyl)-4-piperidyl]-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol, 9k, smp. 101-103°C,
- 35 6-klor-3-[1-[2-(3,3-dimetyl-1-ureido)-1-etyl]-4-piperidyl]-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-hidroklorid, hemihidrat, 9l, smp. 115-116°C.

Eksempel 10 (mellomprodukt for metode g)

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[N-[2-(2-propyl)aminoetyl]-2-aminoetyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 10a

5

Til en løsning i 1,1,1-trikloretan (500 ml) av det mellomliggende kloracetamid-derivat (25 g) fremstilt som i eksempel 8 ble det tilsatt 2-propylamin (20 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 5 timer. Etter avkjøling til værelsestemperatur ble vann (1 l) tilsatt, den organiske fase ble separert, tørket (vannfritt magnesiumsulfat) og filtrert, og flyktige materialer ble dampet vekk. Den gjenværende olje ble oppløst i tørt THF, og litiumaluminiumhydrid-pellets (5 g) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 1,5 timer. Etter avkjøling i et isbad ble H<sub>2</sub>O/THF tilsatt for å ødelegge overskudd av litiumaluminiumhydrid. Uorganiske salter ble filtrert vekk, og THF ble inndampet og etterlot et råprodukt som en olje. Tittel-forbindelsen 10a ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med metanol/etylacetat 1:1). Utbytte 15 g som en olje.

10  
15  
20Eksempel 11 (mellomprodukt for metode g)

3-[1-[N-(2-aminoetyl)-2-aminoetyl]-4-piperidyl]-6-klor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol, 11a

25

Forbindelse 7b (10 g), trietylamid (3,5 g) og kloracetonitril (3 g) ble oppvarmet ved 50-60°C i 1,1,1-trikloretan (100 ml) i 4 timer. Etter avkjøling ble fortynnet ammoniumhydroksydøsning (200 ml) og etylacetat tilsatt. Den organiske fase ble separert, tørket (vannfritt magnesiumsulfat) og filtrert, og løsningsmidlene ble inndampet, hvilket etterlot 8,5 g ubearbeidet aminoacetonitrilderivat som en olje. Dette råprodukt ble tilsatt til en avkjølt oppløsning av LiAl<sub>4</sub> (3g) og AlCl<sub>3</sub> (3 g) i tørr dietyleter (150 ml). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 1

30  
35

time. Etter avkjøling med et isbad ble en konsentrert natriumhydroksydløsning (2-3 ml) tilsatt forsiktig. Uorganiske salter ble filtrert vekk og deretter ekstrahert grundig ved tilbakeløp to ganger med diklormetan. De kombinerte organiske faser ble inndampet og etterlot tittelforbindelsen 11a som ble anvendt uten ytterligere rensing. Utbytte 4,5 g.

Eksempel 12 (metode g)

10

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidintion-1-yl)-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 12a

Til en løsning av forbindelse 11a (4,5 g) i diklormetan/metanol 1:1 (100 ml) ble det tilsatt 5 ml karbondisulfid. Blandingen fikk stå ved værelsestemperatur i 1 time. Deretter ble løsningsmidlene dampet vekk, og til slutt ble den gjenværende viskøse olje oppvarmet til 130-140°C i oppløsning i 1-pentanol. Da utviklingen av H<sub>2</sub>S hadde opphørt, ble oppløsningsmidlene dampet vekk. Den resulterende olje ble rensert ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/metanol 1:1), hvilket gav 2 g av tittelforbindelsen 12a som en krystallinsk base. Smp. 184-186°C.

25 Eksempel 13 (metode g)

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidintion -1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol-oksalat, 13a

30 Til en oppløsning av forbindelse 10a (2,2 g) og trietylamin (0,7 g) i 1,1,1-trikloreten (50 ml) ble det tilsatt tiosfogen (0,6 g). Reaksjonsblandingen ble sakte oppvarmet til tilbakeløpstemperatur. Etter forsiktig oppvarming under tilbakeløp i 1 time ble blandingen helt på is, og den organiske fase ble separert, tørket (vannfritt magnesiumsulfat) og filtrert, og løsningsmidlet ble dampet vekk. Den gjenværende olje ble rensert ved kolonnekromatografi på

35

kiselgel (eluert med etylacetat/metanol 1:1), hvilket gav den frie base som en olje. Oksalatsaltet 13a krystalliserte fra aceton. Utbytte 0,6 g, smp. 154-257°C.

5 Eksempel 14 (mellomprodukter for metode c)

3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-1H-indol, 14a

10 Til en oppløsning av kaliumhydroksyd (16 g) i metanol ble det tilsatt ved 5°C 4-piperidonhydrathydroklorid (30 g) og en løsning av 6-metyl-1H-indol (10 g) i metanol (50 ml). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 timer. Etter avkjøling ble utfelte uorganiske salter filtrert vekk.

15 Metanol ble inndampet, og den gjenværende olje ble oppløst i etylacetat (200 ml) og deretter vasket med saltvann (2 x 100 ml). Etter tørking (vannfritt magnesiumsulfat) ble løsningsmidlet inndampet og etterlot 15 g ubehandlet 6-metyl-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl)-1H-indol, som ble  
20 brukt uten ytterligere rensing. Det rene tetrahydropyridyl-derivat krystalliserte fra dietyleter. Smp. 150-152°C.

Til en løsning av 1-(2-kloretyl)-3-(2-propyl)-2-imidazolidinon (32 g) i MIBK (500 ml) ble det tilsatt 6-metyl-3-(1,2,4,6-tetrahydro-4-pyridyl)-1H-indol (15 g), kaliumkarbonat (16 g) og kaliumjodid (5 g). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 19 timer og deretter filtrert mens den ennå var varm. MIBK ble dampet vekk, og den resulterende olje ble oppløst i etylacetat (500 ml) og vasket med saltvann (2 x 100 ml). Etter tørking (vannfritt natriumsulfat) ble etylacetatet inndampet. Den gjenværende olje ble omrørt med dietyleter (200 ml), og det utfelte, krystallinske 3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl]-6-metyl-1H-indol ble filtrert vekk. Utbytte: 14,5 g, smp. 170-174°C.

35

Til en oppløsning av det således fremstilte imidazolidinon-derivat (14 g) i eddiksyre (300 ml) ble det tilsatt PtO<sub>2</sub>

(600 mg). Denne blanding ble hydrogenert i et Parr-apparat ved 3 atm. i 72 timer. Katalysatoren ble filtrert vekk, og mesteparten av eddiksyren ble fjernet i vakuum. Den gjenværende olje ble oppløst i vann, og pH-verdien ble innstilt til 9-10 ved tilsetning av fortynnet natriumhydroksyd-  
5 løsnings. Tittelforbindelsen 14a ble ekstrahert med diklor-  
metan (2 x 200 ml) og isolert som ovenfor. Råproduktet ble rensert ved eluering (eluent: etylacetat/diklormetan/-  
10 etanol/trietylamin 40:40:20:5) gjennom kiselgel. Utbytte  
4,5 g, smp. 185°C.

På tilsvarende måte ble det fremstilt:

3-[1-[2-[2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-  
15 1H-indol, 14b, smp. 168-170°C,

6-klor-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]-4-  
piperidyl]-1H-indol, 14c, (anvendt uten rensing),

20 6-klor-3-[1-[2-[2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-  
indol, 14d (anvendt uten rensing).

Eksempel 15 (metode c)

3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piper-  
25 idyl]-6-metyl-1-fenyl-1H-indol, 15a

Til en oppløsning av 3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-1H-indol 14a (3,7 g) i NMP (30 ml) ble det tilsatt jodbensin (4g), kaliumkarbonat (3,2 g), CuI (0,5 g) og ZnO (0,16 g). Blandingen ble oppvarmet under N<sub>2</sub> ved 160°C i 4,5 timer. Etter avkjøling til værel- sestemperatur ble blandingen helt på etylacetat (100 ml) og saltvann (100 ml). Den organiske fase ble separert og tørket (vannfritt MgSO<sub>4</sub>), og etylacetat ble  
30 dampet vekk. Den gjenværende olje (7 g) ble rensert ved kolonnekromatografi (eluert med etylacetat/trietylamin 100:4 på kiselgel. Den således rensede tittelforbindelse 15a

krystalliserte fra diisopropyleter. Utbytte: 2,0 g, smp. 93°C.

5 På tilsvarende måte ble følgende derivater fremstilt ved Ullmann-arylering:

6-metyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1-(2-tienyl)-1H-indol, oksalat, 15b, smp. 145°C,

10

6-metyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, oksalat, 15c, smp. 134-135°C,

15

1-(3-furanyl)-6-metyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, oksalat, 15d, smp. 83-84°C,

20

6-metyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1-(4-pyridyl)-1H-indol, oksalat, 15e, smp. 144°C,

25

1-(2-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-1H-indol, oksalat, 15f, smp. 150-152°C,

30

1-(3-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-1H-indol, oksalat, 15g, smp. 133-135°C,

1-(4-klorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-1H-indol, oksalat, 15h, smp. 178°C,

35

3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-1-(3-trifluormetylfenyl)-1H-indol, oksalat, 15i, smp. 97°C,

6-klor-1-(2-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 1 1/2 oksalat, 15j, smp. 106-109°C,

5 6-klor-1-fenyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 15k, smp. 100°C,

3-[1-[2-[2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-6-metyl-1-(4-pyridyl)-1H-indol, 15l, smp. 141-143°C,

10

6-klor-3-[1-[2-[2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1-fenyl-1H-indol, 15m, smp. 168°C.

Eksempel 16 (mellomprodukt i metode h)

15

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[1-(1,1-dimetoksy-2-etyl)-3-(2-propyl)-1-ureido]1-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 16a

20

Til en løsning av 3-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidyl]-6-klor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol 7b (11 g) i dioksan (100 ml) ble det tilsatt 2-brom-1,1-dimetoksyetan (5,6 g), kaliumkarbonat (5 g) og et kaliumjodidkrystall. Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 16 timer. Etter avkjøling ble uorganiske salter filtrert vekk og dioksan dampet vekk, hvilket etterlot ubehandlet 6-klor-3-[1-[N-(1,1-dimetoksyetyl)-aminoetyl]-4-piperidyl]-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol som en olje. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/metanol 1:1). Utbytte: 6 g som en olje. Det således beholdte alkylerte aminoderivat (6 g) ble oppløst i diklormetan (100 ml), og 2-propylisocyanat (1,1 g) ble tilsatt. Etter oppvarming under tilbakeløp i 2 timer ble diklormetan dampet vekk, og tittelforbindelsen 16a ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/metanol 1 : 1). Utbytte 4,9 g som en olje.

35

Eksempel 17 (metode h)

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazol-2-on-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, hydroklorid, 17a

5

Til en løsning av 6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[1-(1,1-dimetoksy-2-etyl)-3-(2-propyl)-1-ureido]-1-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 16a (4,9 g) i etanol (50 ml) ble det tilsatt 3 M vandig saltsyre (3 ml). Blandingen fikk stå i 3 døgn ved værelsestemperatur, og løsningsmidlet ble deretter dampet vekk. Tittelforbindelsen 17a krystalliserte som hydrokloridet fra aceton. Utbytte: 1,3 g. Smp. 216-218°C.

10

Eksempel 18 (metode d-variant)

15

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-hydroksyetyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, fumarat 18a

20

En løsning av 41 (4,3 g) i 6 M saltsyre (80 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 45 min. Løsningen ble avkjølt og gjort alkalisk med natriumhydroksyd-løsning, og ble ekstrahert med diklormetan. Normal bearbeidelse av den organiske fase ga 3,3 g av tittelforbindelsen som en olje som krystalliserte med fumarsyre fra etanol. Smp: 128-130°C.

25

Eksempel 19

30

1-(4-fluorfenyl)-6-metyltio-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, oksalat, 19a

35

Til en løsning av 1-(4-fluorfenyl)-(6-metylsulfonyl)-3-[4-piperidyl]-1H-indol 3e (11 g) i en blanding av di-(n-butyl)-eter (500 g) og THF (100 ml) ble det tilsatt litiumaluminiumhydrid (5,6 g). Blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 24 timer, og etter avkjøling til værelsestemperatur ble THF (100 ml) tilsatt. Til slutt ble en 10% løsning

av vann i THF (500 ml) tilsatt med iskjøling. Det faste stoff ble filtrert vekk og løsningsmidlet ble dampet vekk. Oppløsning av den gjenværende olje i diklormetan etterfulgt av tørking og inndamping av løsningsmidlet gav en olje (9,4 g) som inneholdt 1-(4-fluorfenyl)-(6-metyltio)-3-(4-piperidyl)-1H-indol. En blanding av det således erholdte råprodukt (9,4 g), 1-(2-kloretyl)-3-(2-propyl)-2-imidazolidinon (7,6 g), kaliumkarbonat (7,6 g), en KI-krystall og metylisobutylketon (500 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt, helt i vann (500 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 200 ml). De sammenslåtte organiske faser ble vasket med saltvann og tørket (natriumsulfat), og løsningsmidlene ble dampet vekk i vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/heptan 3:1 inneholdende 4% trietylamin). Tittelforbindelsen 19a ble deretter utfelt som sitt oksalatsalt fra etanol. Utbytte: 0,09 g, smp. 105-110°C.

20 Eksempel 20 (metode i)

1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-2,3-dihydro-1H-indol, dioksalat, 20a

25

Den gjenværende olje (19 g) ble etter krystallisasjon av 1-(4-fluorfenyl)-6-metyl-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, 5a i eksempel 5 renset ved preparativ HPLC-kromatografi (eluert med etylacetat/trietylamin 100:4), hvilket gav 3,5 g av tittelforbindelsen som en olje. Dioksalatsaltet 20a krystalliserte fra aceton. Utbytte 2,8 g. Smp. 85-89°C.

30

Eksempel 21 (metode i)

35

6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-2,3-dihydro-1H-indol,

## oksalat 21a

Til en oppløsning av 6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazolidinon-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol  
5 4a (2 g) i trifluoreddiksyre (15 ml) ble det tilsatt  
natriumcyanoborhydrid (1 g). Etter 2 timers reaksjon ved  
værelsestemperatur ble løsningsmidlet dampet bort i vakuum,  
og etylacetat (50 ml) ble tilsatt. Løsningen ble vasket to  
10 ganger med vandig 2 N natriumhydroksyd (50 ml) og tørket  
(vannfritt natriumsulfat), og løsningsmidlet ble dampet  
bort i vakuum. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromato-  
grafi på kiselgel (eluert med etylacetat/heptan 3:1 inne-  
holdende 4% trietylamin). Tittelforbindelsen ble til slutt  
felt som sitt oksalatsalt fra aceton. Utbytte: 0,5 g.  
15 Smp.: 91-100°C.

Eksempel 22 (mellomprodukt for forbindelse 41)

## 1-(2-benzyloksyetyl)-3-(2-kloretyl)-2-imidazolidinon, 22a

20 Til 3-benzyloksypropionsyre (129,6 g) i eter (310 ml) og  
N,N-dimetylformamid (4 ml) ble det tilsatt tienylklorid  
(155 ml). Oppløsningen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2  
timer, og løsningsmidlene og overskuddet av tienylklorid  
25 ble fjernet ved inndamping i vakuum. Utbytte 132 g 3-benz-  
yloksypropionsyreklorid som en olje. Til en iskjølt løsning  
av det således fremstilte syreklorid (132 g) i aceton (450  
ml) ble det tilsatt en kald løsning av natriumazid (48,5 g)  
i vann (200 ml) ved 5°C. Etter ytterligere omrøring ved  
30 5°C i 30 min, ble blandingen helt i vann og toluen, og den  
van- dige fase ble ekstrahert to ganger med toluen. De  
kombinerte organiske faser ble vasket med saltvann. Etter  
tørking (magnesiumsulfat) ble løsningen oppvarmet langsomt  
til 85°C på et dampbad til utviklingen av nitrogen opphør-  
35 te. Løsningsmidlet ble fjernet i vakuum og gav 108,4 g  
2-benzyloksyetylisocyanat som en olje. En blanding av 2-  
benzyl-oksyetylisocyanat (10 g) og dietanolamin (5,72 g) i

diklormetan (60 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 2,5 timer. Etter avkjøling til værelsestemperatur ble løsningen vasket med saltvann. Tørking (magnesiumsulfat) og inndampning av løsningsmidlet gav 11,4 g N-(2-benzyloksyetyl)-  
5 N',N'-di-(2-hydroksyetyl)-urinstoff som en olje. En løsning av urinstoff-derivatet (11,4 g) i diklormetan (55 ml) ble avkjølt til 5°C, og tionylklorid (8,3 ml) ble tilsatt ved en temperatur under 10°C. Etter tilsetningen ble blandingen oppvarmet under tilbakeløp i 1 time og fikk deretter stå  
10 over natten ved værelsestemperatur. Løsningen ble vasket med kald natriumhydrogenkarbonat-løsning og mettet natriumkloridløsning, tørket over magnesiumsulfat og inndampet i vakuum. Residuet ble oppløst i 1,1,1-trikloreten og oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer. Etter avkjøling ble  
15 løsningen vasket med natriumhydrogenkarbonatløsning, tørket over magnesiumsulfat og inndampet i vakuum, hvilket gav 6,6 g av tittelforbindelsen 22a som en olje.

#### Eksempel 23

20 (mellomprodukt i metode a, 2-alkylerte 1-arylindoler)

#### 1-(4-fluorfenyl)-2-metyl-1H-indol, 23a

Til en løsning av 2-karboksy-1H-indol (50 g) i DMF (600 ml)  
25 ble det tilsatt kaliumhydroksyd (40 g) og 4-fluorjodbenzen (90 g). Oppvarmet under tilbakeløp i en inert N<sub>2</sub>-strøm i 6 timer. H<sub>2</sub>O/DMF ble destillert av for å oppnå et konstant kokepunkt på 148°C. Etter avkjøling til værelsestemperatur ble eter (500 ml) tilsatt. Det utfelte materiale ble fil-  
30 trert av, og vann (500 ml) ble tilsatt. Uoppløst materiale ble filtrert vekk. Til den alkaliske vannfase ble det tilsatt etylacetat (500 ml), og pH-verdien ble innstilt til 2 ved tilsetning av fortynnet vandig HCl. Den organiske fase ble opparbeidet og gav 2-karboksy-1-(4-fluorfenyl)-1H-  
35 indol (41 g), som smeltet ved 213°C. Det således erholdte karboksyindol (38 g) ble forsiktig tilsatt til en suspensjon av LiAlH<sub>4</sub> (7,5 g) i tørr THF (350 ml) ved en slik

hastighet at temperaturen ble holdt under 50°C. Blandingen ble til slutt omrørt ved 50°C 1,5 timer. Etter avkjøling ble 5 M NaOH-løsning tilsatt under kraftig omrøring. Utfelt uorganisk materiale ble filtrert av og vasket grundig med 5 diklormetan. Etter inndamping av de sammenslåtte organiske faser ble 1-(4-fluorfenyl)-2-hydroksymetyl-1H-indol (35 g) isolert som et krystallinsk produkt. Smp. 65-66°C. Hydroksymetylderivatet (35 g) ble oppløst i etanol (600 ml). Løsningen ble hydrogenert i et Parr-apparat med 15% Pd/C som katalysator ved 3 atm. i 20 timer. Katalysatoren ble filtrert vekk, og etanol dampet bort, hvilket etterlot den ubehandlede tittelforbindelse 23a som en olje. Rensing ved eluering (diklormetan/heptan 1:1 som eluent) gjennom kiselgel gav rent 1-(4-fluorfenyl)-2-metyl-1H-indol (18 g) 15 som et krystallinsk produkt. Smp. 43°C.

#### Eksempel 24

Fra forbindelse 23a ble det fremstilt følgende 2-metyl- indoler ved metodene a), b) og d):

1-(4-fluorfenyl)-2-metyl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol, 24a, olje,

1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-2-metyl-1H-indol, 24b, smp. 172-177°C,

1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-2-metyl-1H-indol, 24c, smp. 182°C.

#### FARMAKOLOGISKE UNDERSØKELSER

Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble undersøkt med anerkjente og pålitelige metoder. Undersøkelsene var som følger, og resultatene er angitt i de følgende tabeller I og II.

Quipazin-hemming

Quipazin er en 5-HT<sub>2</sub>-agonist som fremkaller hoderykninger i rotter. Undersøkelsen er en prøve på 5-HT<sub>2</sub>-antagonistisk virkning i forbindelse med evnen til å hemme hoderykninger.

5 Metoden og testresultatene for noen referansesubstanser er publisert av Arnt et al. (Drug Development Research, 16, 59-70, 1989).

## Fremgangsmåte

10 Testsubstansen injiseres s.c. 2 timer før eller p.o. 24 timer før quipazinadministrasjon (6,8 mg/kg, s.c., dimaleat). Fire Wistar hann-rotter (Mol:Wist) SPF, som veide 170-240 g, anvendes ved hvert dosenivå. En kontrollgruppe innlemmes hver dag. Ved gjentatt undersøkelse (2, 24 timer)

15 er kontrollgruppen imidlertid den samme. Etter quipazinadministrasjon plasseres rottene individuelt i observasjonsbur, og man teller hoderykningene under en observasjonsperiode på 30-40 minutter etter injeksjon av quipazin.

20 Totalt antall hoderykninger i hver gruppe beregnes, og resultatet for hver dose uttrykkes som prosent av responsen i kontrollgruppen. ED<sub>50</sub>-verdier beregnes ved log-probit-analyse. Prøven må gjentas hvis det gjennomsnittlige antall hoderykninger er lavere enn 9 i kontrollgruppen.

25

Antagonisme av pergolide-indusert sirkulende oppførsel i rotter med unilaterale 6-OHDA-lesjoner

Dopamin (DA) D-2-agonister frembringer kontralateral sirkulende oppførsel i rotter med 6-OHDA-lesjoner. Pergolide-indusert sirkulering antagoniseres av DA D-2-antagonister. (Arnt, J. og J. Hyttel, Eur. J. Pharmacol. 102, 349-354, 1984; Arnt, J og J. Hyttel, J. Neural. Transm. 67, 225-240, 1986).

35

## Fremgangsmåte

Wistar hann-rotter (Mol:Wist) som veier ca. 200 g ved tiden

for forsøket, anvendes. Unilaterale lesjoner frembringes i pentobarbital-anestiserte rotter ved injeksjon av 6-OHDA . HCl 9,7 µg/µl (ekvivalent med 8 µl fri base) pr. 4 min inn i den rostrale spiss på substantia nigra. Saltoppløsningen inneholder ascorbinsyre 0,2 mg/ml, den gjennomluftes med N<sub>2</sub> og holdes iskald. Eksperimentene gjøres når stabile kontralaterale sirkuleringsresponser til pergolide (0,05 µmol/kg, s.c.) er oppnådd. Sirkuleringsresponsen måles i rotometer-skåler. Bare rotter som viser mer enn 400 fullstendige dreininger i 2 timers kontrollsesjoner, anvendes. Doseresponskurver erholdes ved å alternere forsøks- og kontrollsesjonene på ukentlig basis. Antagonistene injiseres s.c. 2 timer før agonisten. Virkningen av individuelle doser av forsøksforbindelsen beregnes som prosent av den gjennomsnittlige virkning av kontrollsesjonene en uke før og en uke etter forsøks sesjonen for hver rotte. ED<sub>50</sub>-verdiene beregnes ved log-probit-analyser. Fire til åtte rotter anvendes ved hver dosering.

20

Hemming av <sup>3</sup>H-prazosin-binding til α<sub>1</sub>-adrenoseptorer i rottehjerne in vitro

Ved denne metode bestemmes hemmingen av bindingen av <sup>3</sup>H-prazosin (0,25 nM) til α<sub>1</sub>-adrenoseptorer i membraner fra rottehjerne in vitro. Metoden og resultatene fins i Hyttel & Larsen, J. Neurochem., 44, 1615-1622, 1985; Skarsfeldt & Hyttel, Eur. J. Pharmacol. 125, 323-340, 1986.

Fremgangsmåte

Wistar (Mol:Wist) hann-rotter (125-200 g) avlives og hjernevev dissekeres og veies. Vevet homogeniseres (Ultra Turrax, 10 sek) i 10 ml iskald 50 nM Tris-buffer pH 7,7 (ved 25°C). Homogenatet sentrifugeres to ganger ved 20.000 g i 10 min ved 4°C med rehomogenisering av pelleten i 10 ml iskald buffer. Den sluttelige pellet homogeniseres i 400 vol (w/v) iskald buffer.

Iskalde inkubasjonsrør i triplikat tilsettes 100  $\mu$ l medikamentløsning i vann (eller vann for total binding) og 4000  $\mu$ l vevsuspensjon (det endelige vevinnhold tilsvarer 10 mg originalt vev). Bindingseksperimentet initieres ved å  
5 tilsette 100  $\mu$ l  $^3\text{H}$ -prazosin (endelig konsentrasjon 0,25 nM) og ved å plassere rørene i et vannbad ved 25°C. Etter inkubasjon i 20 min filtreres prøvene under vakuum (0-50 millibar) gjennom Whatman GF/F-filtre (25 mm). Rørene vaskes med 5 ml, iskald buffer som deretter helles på  
10 filterne. Deretter vaskes filterne med 5 ml buffer. Filterne plasseres i telleflasker, og 4 ml egnet scintillasjonsvæske (f.eks. Picofluor <sup>TM</sup>15) tilsettes. Etter ris-ting i 1 time og lagring i 2 timer i mørke bestemmes innholdet av radioaktivitet ved væskescintillasjons-telling.  
15 Spesifikk binding erholdes ved å trekke fra den ikke-spesifikke binding i nærvær av 1  $\mu$ M Prazosin.

For bestemmelse av bindingshemmingen anvendes fem mediakamentkonsentrasjoner som dekker 3 dekader.

20 Den målte cpm fremstilles grafisk mot medikamentskonsentrasjonen på semilogaritmisk papir, og den best angepasde S-formede kurve tegnes.  $\text{IC}_{50}$ -verdien bestemmes som konsentrasjonen hvorved bindingen er 50% av den totale binding i kontrollprøvene minus den uspesifikke binding i nærvær av  
25 1  $\mu$ M Prazosin.

$^3\text{H}$ -Prazosin = [furoyl-5- $^3\text{H}$ ]-Prazosin fra New England Nuclear, spesifikk aktivitet ca. 20 Ci/mmol.

30 Hemming av  $^3\text{H}$ -ketanserin-binding til serotonin  $\text{S}_2$  (5-HT<sub>2</sub>)-reseptorer i rotte cortex in vitro

Ved denne metode bestemmes hemmingen ved medisiner av bindingen av  $^3\text{H}$ -Ketanserin (0,5 nM) til serotonin  $\text{S}_2$  (5-HT<sub>2</sub>)-reseptorer i membraner fra rotte in vitro. Metoden beskrives i Hyttel, Pharmacology & Toxicology, 61, 126-129,  
35 1987.

## Fremgangsmåte

Wistar (Mol:Wist) hannrotter (125-200 g) avlives og cortikalvev dissekeres og veies. Vevet homogeniseres (Ultra Turrax, 10 sek) i 10 ml iskald 50 mM tris-buffer pH 7,7  
5 (ved 25°C). Sentrifugeglass som anvendes i dette trinn, er blitt skyllet ved sonisk behandling i etanol i 10 min. Homogenatet sentrifugeres to ganger ved 20.000 g i 10 min ved 4°C med omhomogenisering av pelleten i 10 ml iskald buffer. Den endelige pellet homogeniseres i 500 vol (w/v)  
10 iskald buffer.

Til iskalde inkubasjonsrør i triplikat tilsettes 100 µl medisinløsning i vann (eller vann for total binding) og 200 µl vevsuspensjon (sluttelig vevinnhold tilsvarer 4 mg  
15 originalvev). Bindingseksperimentet initieres ved tilsetning av 100 µl <sup>3</sup>H-Ketanserin (slutt-konsentrasjon 0,5 nM) og ved å plassere rørene i et vannbad ved 37°C. Etter inkubasjon i 30 min filtreres prøvene under vakuum (0-50 millibar) gjennom Whatman GF/F-filtre (25 mm). Rørene  
20 skylles med 5 ml iskald buffer som deretter helles på filterne. Deretter vaskes filterne med 2 x 5 ml buffer. Filterne plasseres i telleflasker, og 4 ml egnet scintillasjonsvæske (f.eks. Picofluor <sup>TM</sup>15) tilsettes. Etter rising i 1 time og lagring i mørke i 2 timer bestemmes innholdet av radioaktivitet ved væskescintillasjonstelling.  
25 Spesifikk binding erholdes ved å subtrahere den ikke-spesifikke binding i nærvær av 1 µM mianserin.

For bestemmelse av bindingshemmingen anvendes fem medisin-  
30 konsentrasjoner som dekker 3 dekadere.

Den målte cpm fremstilles grafisk mot medisinkonsentrasjonen på semilogaritmisk papir, og den best tilpassede S-formede kurve tegnes. IC<sub>50</sub>-verdien bestemmes som konsentrasjonen hvorved bindingen er 50% av den totale binding i kontrollprøvene minus den ikke-spesifikke binding i nærvær  
35 av 1 µM mianserin.

$^3\text{H}$ -Ketanserin = [etylen- $^3\text{H}$ ]-ketanserinhydroklorid fra New England Nuclear, spesifikk aktivitet 60-80 Ci/mmol).

Hemming ved  $^3\text{H}$ -spiperon-binding til dopamin D-2-reseptorer i corpus striatum i rotter in vitro

5

Ved denne metode bestemmes hemmingen av medisiner av bindingen av  $^3\text{H}$ -spiperone (0,5 nM) til dopamin D-2-reseptorer i membraner fra corpus striatum i rotte in vitro. Metoden og resultatene beskrives i Hyttel & Larsen, J. Neurochem, 10 44, 1615-1622, 1985).

Fremgangsmåte

Wistar (Mol:Wis) hannrotter (125-200 g) avlives og striatal-vev dissekeres og veies. Vevet homogeniseres (Ultra Turrax, 10 sek) i 10 ml iskald 50 mM K-fosfatbuffer pH 7,4 15 (ved 25°C). Homogenatet sentrifugeres to ganger ved 20.000 g i 10 min ved 4°C med omhomogenisering av pelleten i 10 ml iskald buffer. Den sluttelige pellet homogeniseres i 1300 vol (w/v) iskald buffer.

20

Til iskalde inkubasjonsrør i triplikat tilsettes 100  $\mu\text{l}$  medisinløsning i vann (eller vann for total binding) og 4000  $\mu\text{l}$  vevsuspensjon (endelig vevinnhold tilsvarer 3,08 mg originalt vev). Bindingeksperimentet settes i gang ved å 25 tilsette 100  $\mu\text{l}$   $^3\text{H}$ -spiperone (endelig konsentrasjon 0,5 nM) og ved å plassere rørene i et vannbad ved 37°C. Etter inkubering i 10 min filtreres prøvene under vakuum. (0-50 mbar) gjennom Whatman GF/F-filtre (25 mm). Rørene skylles med 5 ml iskald buffer som deretter helles på filterne. 30 Deretter vaskes filterne med 2 x 5 ml buffer. Filterne plasseres i telleflasker, og 4 ml av en egnet scintillasjonsvæske (f.eks. Picofluor <sup>TM</sup>15) tilsettes. Etter resting i 1 time og lagring i mørke i 2 timer bestemmes innholdet av radioaktivitet ved væskescintillasjonstelling. Spesifikk 35 binding erholdes ved å subtrahere den ikke-spesifikke binding i nærvær av 10  $\mu\text{M}$  6,7-ADTN.

For bestemmelse av bindingshemmingen anvendes fem medisin-konsentrasjoner som dekker 3 dekader.

5 Den målte cpm fremstilles grafisk mot medisinkonsentra-sjonen på semilogaritmisk papir, og den best angepasste S-formede kurve tegnes.  $IC_{50}$ -verdien bestemmes som konsentra-sjonen hvorved bindingen er 50% av den totale bindingen i kontrollprøvene minus den ikke-spesifikke binding i nærvær av  $10 \mu M$  6,7-ADTN.

10

$^3H$ -spiperone = [fenyl-4- $^3H$ ]-spiperon fra Amersham Interna-tional plc., England, spesifikk aktivitet 15-25 Ci/mmol.

Tabell I

Farmakologisk aktivitet av 6-substituerte eller 2-alkyl-substituerte 1-aryllindoler og 1-aryl-2,3-dihydroindoler in vitro.

5

10

15

20

25

Forbindelse nr.	Binding (IC <sub>50</sub> nM)		
	<sup>3</sup> H-Ket.	<sup>3</sup> H-Spi.	<sup>3</sup> H-Praz.
2a	3,5	66	55
2b	1,9	67	
4a	1,5	130	70
4b	1,4		
4c	2,9	280	91
4d	1,7		
4e	2,8	300	49
4f	11		
4g	0,8	270	24
4h	1,8		
4i	7,1	710	140
4j	40	1100	
4k	9,0	600	
5a	1,6	190	85
5b	2,0		
5c	16	2000	730
5d	18		
5e	3,4		
5f	3,5		
5g	3,2		

	Forbindelse nr.	Binding (IC <sub>50</sub> nM)		
		<sup>3</sup> H-Ket.	<sup>3</sup> H-Spi.	<sup>3</sup> H-Praz.
	5h	1,2		
	5i	8,6	1100	
5	5j	13	1500	
	6a	2,7	81	
	6b	2,7	180	76
	9a	1,8	300	76
	9b	2,6		
10	9c	12		
	9d	1,9	150	
	9e	6,4		
	9f	2,5		
	9g	6,2		
15	9h	1,6		
	9i	2,2		
	9j	11		
	9k	4,0		
	9l	1,3		
20	12a	6,2		
	13a	4,4	270	110
	15a	2,0	500	120
	15b	6,7	2500	
	15c	2,6	1000	330
25	15d	9,3	4500	

	Forbindelse nr.	Binding (IC <sub>50</sub> nM)		
		<sup>3</sup> H-Ket.	<sup>3</sup> H-Spi.	<sup>3</sup> H-Praz.
	15e	7,6	3500	
	15f	2,5	730	370
5	15g	11	3200	670
	15h	6,0	620	450
	15i	150	3200	
	15j	3,7	300	120
	15k	4,5		
10	15m	4,4	410	
	17a	4,6		
	18a	2,5		
	19a	3,2		
	20a	5,3	180	
15	21a	9,6		
	24b	1,0		
	24c	0,69	380	61
	Ritanserin	0,40	12	47
	ICI 169369	15	490	300
20	Sertindol	0,72	4,1	3,4
	Lu 23-174			
	Lu 21-152	1,4	2,6	7,6

Tabell II

Farmakologisk aktivitet av 6-substituerte eller 2-alkyl-  
 5 substituerte arylindoler og 1-aryl-2,3-dihydroindoler  
 in vivo

Forbindelse nr.	Quipazin-hemming ED <sub>50</sub> (μmol/kg)		Pergolid rot. hem.
	2h (sc)	24 h (po)	2h (sc)
10 4a	0,11	0,06	>17
4b	0,06		>23
4g	0,02	0,04	>24
5a	0,04	0,11	>18
5f	0,12	0,04	>42
6b	0,04		
15 9b	0,12	<0,14	
15a	0,01		
15j	0,08		
20a	0,49		
Ritanserin	0,08	0,98	>21
20 ICI 169369	>3,6	nt	nt
Sertindole (Lu 23-174)	0,04	0,04	7,2
Lu 21-152	0,02	0,15 (sc)	0,02

25 nt: Ikke undersøkt

Fra in vitro-dataene i tabell I fremgår det at de nye indol-og 2,3-dihydroindolderivater generelt kraftig binder til 5-HT<sub>2</sub>-reseptorer med nanomolare affiniteter. De tilsva-

rende 5-substituerte indoler er omtalt i US patent nr. 4.710.500, og har også høye affiniteter for 5-HT<sub>2</sub>-reseptorer. Lu 21-152 (1-(4-fluorfenyl)-3-[4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazinyl]-5-trifluormetyl-1H-indol) og sertindole (Lu 23-174 (5-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-(2-imidazolidinon-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol) er vist som eksempler på slike 5-substituerte derivater. Ved å innføre egnede substituenten i 6-stilling eller egnede alkylsubstituenten i 2-stilling på indol- eller 2,3-dihydroindolringen, fremgår det av tabell I at in vitro-affiniteten for sentrale dopamin D-2- og sentral noradrenergiske  $\alpha_1$ -reseptorer svekkes sterkt. Det oppnås selektivitetsforhold for D-2/5-HT<sub>2</sub>-reseptoraffiniteten som er bedre enn 20 og forhold for  $\alpha_1$ /5-HT<sub>2</sub>-reseptoraffiniteter som er bedre enn 20, og til og med for de fleste forbindelser mere enn henholdsvis 100 og 50, hvilket er minst like så godt som forhold som oppnås for standard 5-HT<sub>2</sub>-antagonistene riotanserin og ICI 169369. Fra dataene som er angitt i tabell II (quipazin-hemming) er det åpenbart at de nye indolforbindelser har kraftig sentral 5-HT<sub>2</sub>-antagonisme med god oral biotilgjengelighet og langvarig virkning. Men i motsetning til de 5-substituerte indoler som er beskrevet i US patent nr. 4.710.500, som også var kraftige sentrale 5-HT<sub>2</sub>-antagonister in vivo, viser de nye 6-substituerte derivater ifølge oppfinnelsen ingen sentral antidopaminergisk aktivitet in vivo når den måles ved hemmingen av pergolide-induserte rotasjoner i rotter med unilaterale 6-OHDA-lesjoner (Tabell II), hvilken undersøkelse er en uhyre sensitiv prøve på dopamin D-2-antagonistisk aktivitet in vivo (Arnt, J. og J. Hyttel, J. Neural. Transm. 67, 225-240, 1986.

#### FORMULERINGSEKSEMPLER

De farmasøytiske formuleringer ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved konvensjonelle metoder som er kjent i faget. For eksempel: Tabletter kan fremstilles ved å

blande den aktive forbindelse med ordinære adjuvantia og/eller diluenter og deretter presse blandingen i en konvensjonell tabletteringsmaskin. Eksempler på adjuvantia eller diluenter omfatter: maisstivelse, potetstivelse, talkum, magnesiumstearat, gelatin, laktose, gummi o.l. Ethvert annet adjuvans eller tilsetningsstoff som normalt anvendes for slike formål, såsom farvestoffer, aromastoffer, konserveringsmidler etc., kan anvendes, forutsatt at de er kompatible med den aktive forbindelse.

10

Oppløsninger for injeksjon kan fremstilles ved å oppløse den aktive forbindelser og mulige tilsetningsstoffer i en del av løsningsmidlet som skal anvendes for injeksjon, fortrinnsvis sterilt vann, innstille løsningen til ønsket volum, sterilisere løsningen og fylle den på egnede ampuller eller flasker. Ethvert egnet tilsetningsstoff som vanligvis anvendes i faget, kan tilsettes, såsom tonisitettsmidler, konserveringsmidler, antioksydanter osv.

15

20

Typiske eksempler på oppskrifter på en formulering ifølge oppfinnelsen er som følger:

1) Tabletter som inneholder 5 mg av forbindelse 5a beregnet som den frie base:

25

Forbindelse 5a	5 mg
Laktose	18 mg
Potetstivelse	27 mg
Sukrose	58 mg
Sorbitol	3 mg
Talkum	5 mg
Gelatin	2 mg
Povidon	1 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg

30

35

- 2) Tabletter som inneholder 50 mg av forbindelse 4a  
beregnet som den frie base:

5	Forbindelse 4a	50 mg
	Laktose	16 mg
	Potetstivelse	45 mg
	Sukrose	106 mg
	Sorbitol	6 mg
	Talkum	9 mg
10	Gelatin	4 mg
	Povidon	3 mg
	Magnesiumstearat	0,6 mg

- 3) Sirup som inneholder pr. milliliter:

15	Forbindelse 5a	10 mg
	Sorbitol	500 mg
	Tragant	7 mg
	Glyserol	50 mg
20	Metyl-paraben	1 mg
	Propyl-paraben	0,1 mg
	Etanol	0,005 ml
	Vann	ad 1 ml

- 25 4) Injeksjonsløsning som inneholder pr. milliliter:

	Forbindelse 4a	50 mg
	Eddiksyre	17,9 mg
	Sterilt vann	ad 1 ml

30

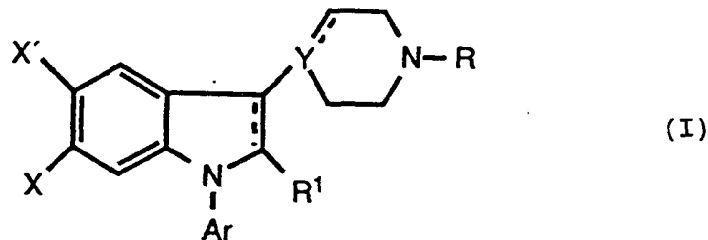
- 5) Injeksjonsoppløsning som inneholder pr. milliliter:

	Forbindelse 5a	10 mg
	Sorbitol	42,9 mg
35	Eddiksyre	0,63 mg
	Natriumhydroksyd	22 mg
	Sterilt vann	til 1 ml

## P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av et terapeutisk  
 5 aktivt 6-substituert eller 2-alkylsubstituert indol- eller  
 2,3-dihydroindolderivat med den generelle formel I:

10



15

hvor Ar er fenyl som eventuelt er substituert med en sub-  
 stituent valgt fra halogen, trifluormetyl eller en hetero-  
 aromatisk gruppe, valgt fra 2-tienyl, 3-tienyl, 2-furanyl,  
 3-furanyl, 2-oksazyl, 2-imidazolyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl  
 eller 4-pyridyl;

20

den stiplede linje i indolringen indikerer en valgfri bin-  
 ding;

X er hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, hydr-  
 oksy, lavere alkyltio, lavere alkylsulfonyl, lavere alkyl-  
 eller dialkylamino, cyano, trifluormetyl, eller trifluor-  
 metyltio;

25

X' er hydrogen eller halogen, eller

X og X' er bundet slik at de utgjør en 5-7-leddet karbocyk-  
 lisk ring;

R<sup>1</sup> er hydrogen eller lavere alkyl, forutsatt at når X er  
 hydrogen eller fluor, kan R<sup>1</sup> ikke være hydrogen;

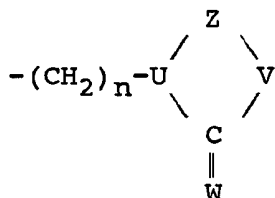
30

Y er nitrogen eller karbon, og når Y er karbon, indikerer  
 den stiplede linje som går ut fra Y, en valgfri binding;

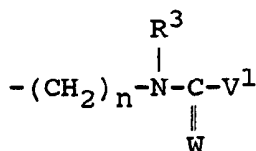
R er hydrogen eller lavere alkyl, valgfritt substituert med  
 en hydroksygruppe, således at enhver hydroksygruppe som er  
 tilstede, eventuelt er esterifisert med en alifatisk karb-  
 oksylsyre med fra 2 til 24 karbonatomer, eller R er en

35

gruppe valgt blant strukturene 1a og 1b:



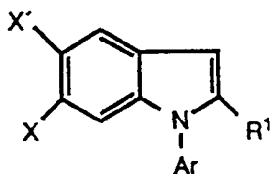
(1a)



(1b)

- 10 hvor n er et helt tall fra 2-6;  
 W er oksygen eller svovel;  
 U er nitrogen eller karbon;  
 Z er  $-(\text{CH}_2)_m-$ , hvor m er 2 eller 3, eller Z er  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;  
 V er oksygen, svovel,  $\text{CH}_2$  eller  $\text{NR}^2$ , hvor  $\text{R}^2$  er hydrogen  
 15 eller lavere alkyl, valgfritt substituert med en hydrokso-  
 gruppe, eller  $\text{R}^2$  er en cykloalkylgruppe;  
 $\text{V}^1$  er en gruppe  $\text{OR}^4$ ,  $\text{CH}_3$  eller  $\text{N}-(\text{R}^5)\text{R}^6$  hvor hver av  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$   
 og  $\text{R}^6$  er hydrogen eller lavere alkyl;  
 $\text{R}^3$  er hydrogen, lavere alkyl;  
 20 og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav,  
 k a r a k t e r i s e r t v e d  
 a) å omsette et indolderivat med følgende formel:

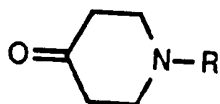
25



II

30

hvor  $\text{R}^1$ , X,  $\text{X}'$  og Ar er som definert ovenfor, med et 4-  
 piperidon med formel:

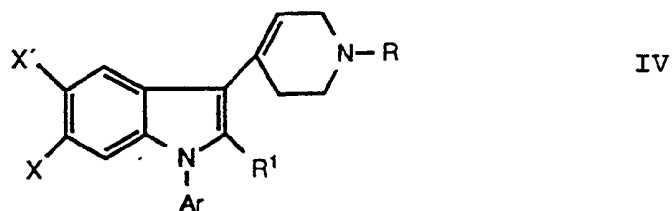


III

35

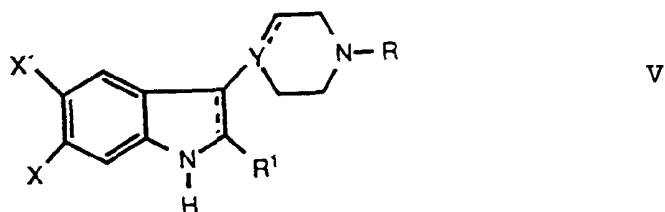
hvor R er som definert ovenfor, eller

b) å redusere dobbeltbindingen i tetrahydropyridylringen i  
 en forbindelse med formel:



hvor  $R^1$ , X, X', Ar og R er som definert ovenfor, eller

10 c) å omsette en forbindelse med følgende formel:



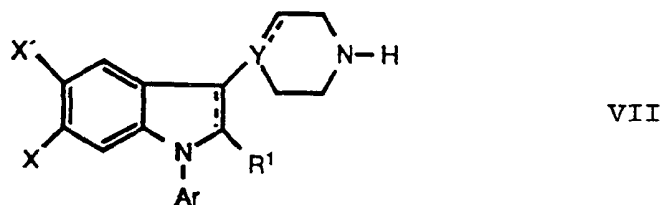
hvor  $R^1$ , X, X', Y, R og de stiplede linjer er som definert ovenfor, med en forbindelse med formel:

20

Ar-hal VI

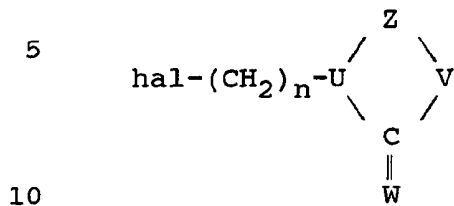
hvor Ar er som definert ovenfor og "hal" er halogen (Cl, Br eller I) i nærvær av en metallkatalysator, eller

25 d) å alkylere en forbindelse med følgende formel:

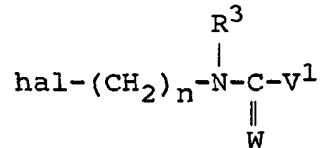


35 hvor  $R^1$ , X, X', Y, Ar og de stiplede linjer er som definert ovenfor, med et lavere alkyl-halogenid, alkylmesylat eller tosylat, et epoksyd med formel  $H_2C \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} O \begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} CHR'$  hvor

R' er hydrogen, metyl eller etyl, eller med et halogenid med den generelle formel:



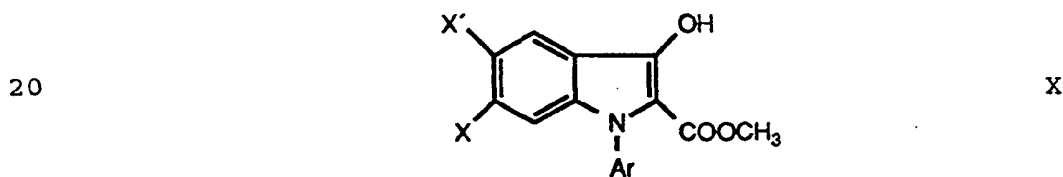
(VIIIa)



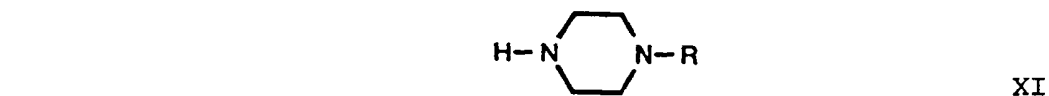
(VIIIb)

15 hvor U, Z, V, V<sup>1</sup>, W, R<sup>3</sup> og n er som definert tidligere og "hal" er klor, brom eller jod, eller

e) å oppvarme en indoksylderivat med følgende formel:

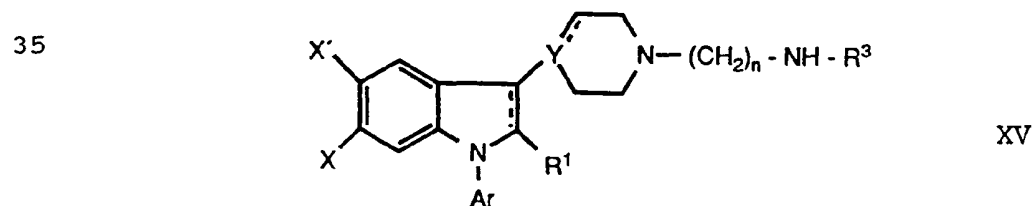


25 hvor X, X' og Ar er som definert ovenfor, i nærvær av en uorganisk saltkatalysator, etterfulgt av fortsatt oppvarming i nærvær av et piperazinderivat med formel:



hvor R er som definert ovenfor, eller

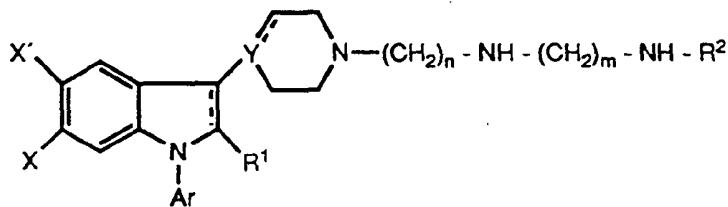
f) å acylere et aminoalkylderivat med følgende formel:



hvor  $R^1$ ,  $X$ ,  $X'$ ,  $Y$ ,  $Ar$ ,  $n$ ,  $R^3$  og de stiplede linjer er som definert ovenfor, idet man anvender et karboksylsyrehalogenid, anhydrid eller blandet anhydrid, et karbamyl- eller tiokarbamylklorid, isocyanat, isotiocyanater eller substi-  
 5 tuert klorformiat som acyleringsmiddel, eller

g) ringlukningsreaksjon i et mellomliggende derivat med følgende formel:

10



XVI

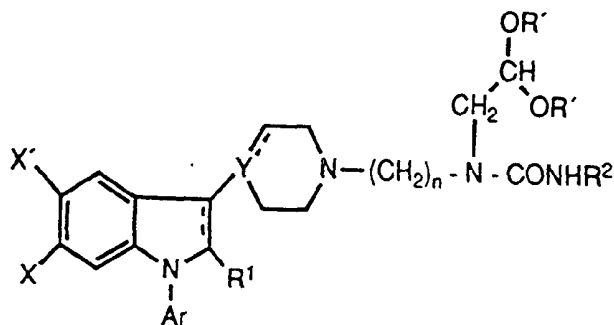
15

20

hvor  $R^1$ ,  $X$ ,  $X'$ ,  $Y$ ,  $Ar$ ,  $n$ ,  $R^2$ ,  $m$  og de stiplede linjer er som definert ovenfor, idet man anvender urinstoff, fosgen, tio- fosgen eller karbondisulfid for å innarbeide en karbonyl- eller tiokarbonylgruppe i den hydrocykliske ring med struktur 1a, eller

h) ringlukningsreaksjon i et mellomliggende derivat med følgende formel:

25



XVII

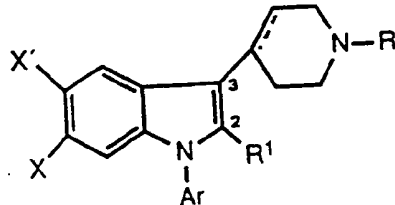
30

35

hvor  $R^1$ ,  $X$ ,  $X'$ ,  $Y$ ,  $Ar$ ,  $n$ ,  $R^2$  og de stiplede linjer er som definert ovenfor, og  $R'$  er lavere alkyl eller alkenyl eller utgjør en ring ved å danne en etylen- eller propylenbro, eller

i) å redusere 2,3-dobbeltbindingen i et 3-piperidylindol

med følgende formel:



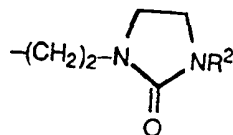
XVIII

hvor  $R^1$ , X, X', Ar, R og den stiplede linje er som definert  
ovenfor,  
og deretter eventuelt omdanne den erholdte forbindelse med  
formel I til farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalter  
derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av en  
forbindelse hvor Ar er 4-fluorfenyl,  
karakterisert ved å anvende tilsvarende  
substituerte utgangsforbindelser.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2 ved fremstilling av  
en forbindelse hvor Y er -CH-,  
karakterisert ved å anvende tilsvarende  
substituerte utgangsforbindelser..

4. Fremgangsmåte ifølge kravene 1-3 ved fremstilling av en  
forbindelse hvor R er en gruppe med formel



hvor  $R^2$  er som definert i krav 1, fortrinnsvis hydrogen  
eller isopropyl, karakterisert ved å  
anvende tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

5. Fremgangsmåte ifølge ett av kravene 1-5, ved fremstil-  
ling av en forbindelse hvor X er Cl, Br,  $CF_3$  eller  $CH_3$ ,

og/eller hvor X' er hydrogen eller Cl,  
k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende  
substituerte utgangsforsbindelser.

- 5 6. Fremgangsmåte ifølge krav 2, 3, 4 og 5 ved fremstilling  
av 6-klor-1-(4-fluorfenyl)-3-[1-[2-[3-(2-propyl)-2-imidazo-  
lidinon-1-yl]-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol eller 1-(4-fluor-  
fenyl)-6-metyl-3-[1-[2-[3-[2-propyl)-2-imidazolidinon-1-  
yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,  
10 k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende  
substituerte utgangsforsbindelser.