CH 656 124 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 656 124 A5

(51) Int. Cl.[4]: C 07 D 209/14
C 07 D 413/04
A 61 K 31/40
A 61 K 31/42

// (C 07 D 413/04, 209:14, 261:08)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 1761/83

(22) Anmeldungsdatum: 30.03.1983

(30) Priorität(en): 13.04.1982 US 367938
10.06.1982 US 387224

(24) Patent erteilt: 13.06.1986

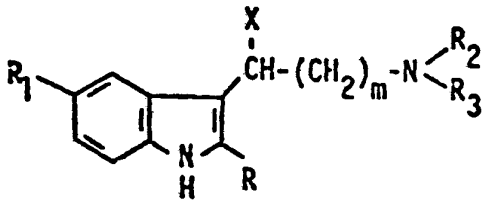
(45) Patentschrift veröffentlicht: 13.06.1986

(73) Inhaber:
Sandoz AG, Basel

(72) Erfinder:
Brand, Leonard Jay, Randolph/NJ (US)
Nadelson, Jeffrey, Denville/NJ (US)

(54) 2-substituierte-3-indolamine, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung.

(57) Die neuen Indolamine der Formel

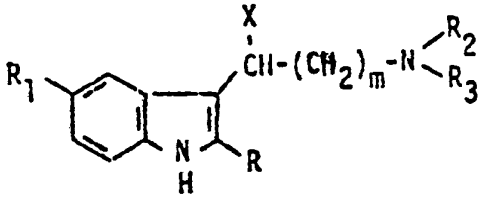


I

worin R, R_1, R_2, R_3, X und m im Patentanspruch 1 definiert sind, eignen sich zur Behandlung von Diabetes.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel I



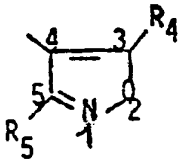
I

worin

R_1 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Alkyl (C_{1-4}) oder Alkoxy (C_{1-4}) steht,

R_2 und R_3 unabhängig voneinander Alkyl (C_{1-4}) bedeuten, oder zusammen mit dem angrenzenden Stickstoffatom einen Pyrrolidino, Piperidino, Hexamethylenimino oder Morpholino-Ring bilden und

a) R für eine Gruppe der Formel XX



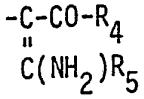
XX

steht,

X Wasserstoff und

m 2, 3 oder 4 bedeuten oder

b) R für Biphenyl, Naphthyl, Benzylphenyl, Indanyl, Fluorenyl oder eine Gruppe der Formel XXa



XXa

steht,

X Wasserstoff oder Hydroxy und

m 1, 2, 3 oder 4

bedeuten, wobei in den Formeln XX und XXa

R_4 Wasserstoff oder Alkyl (C_{1-4}) bedeutet,

R_5 für Wasserstoff, Alkyl (C_{1-4}), Phenyl oder durch Halogen, Alkyl (C_{1-4}) oder Alkoxy (C_{1-4}) substituiertes Phenyl steht

in Form der freien Base oder in Form ihrer Säureadditionssalze.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R eine Gruppe der Formel XXa bedeutet in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen.

3. Verbindung gemäss Anspruch 2, worin R_4 für Methyl und R_5 für Äthyl oder Phenyl stehen in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen.

4. Verbindung gemäss Anspruch 1, worin R für Naphthyl steht in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen.

5. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 2 bis 4, worin m für 1 steht in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen.

6. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, worin R_1 für Wasserstoff steht.

7. Verbindung nach Anspruch 1 ausgewählt aus den folgenden:

2-(3-Äthyl-5-methyl-isoxazolyl)-3-(3-dimethylaminopropyl)-indol;

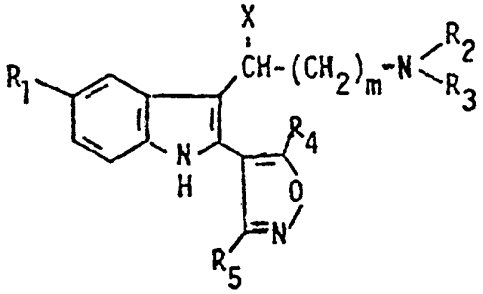
2-(2-Naphthyl)-3-[2-(N,N-dimethylamino)äthyl]-indol;

4-Amino-3-[3-(2-dimethylaminopropyl)-indol-2-yl]-3-hexen-2-on und

4-Amino-3-[3-(2-dimethylamino-1-hydroxyäthyl)-indol-2-yl]-3-hexen-2-on

in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen.

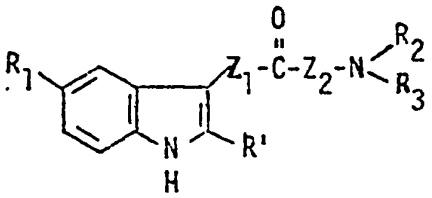
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Anspruch 1 worin R für eine Gruppe der Formel XXa steht in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ip



Ip

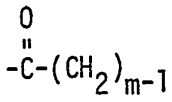
worin R_1, R_2, R_3, R_4, X und m im Zusammenhang mit der Formel I definiert sind, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators reduziert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Base oder in Form eines Säureadditionssalzes gewinnt.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Anspruch 1 worin R für Biphenyl, Naphthyl, Benzylphenyl, Indanyl, Fluorenyl oder eine Gruppe der Formel XX steht in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



II

worin R_1, R_2 und R_3 oben definiert sind, R′ für Biphenyl, Naphthyl, Benzylphenyl, Indanyl, Fluorenyl oder eine Gruppe der Formel XX steht und entweder Z_1 für



oder $(CH_2)_m$ steht

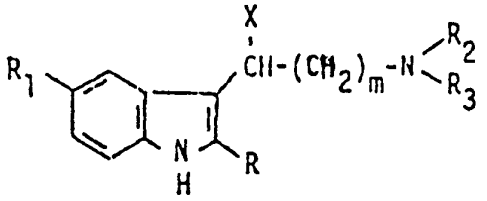
und Z_2 eine direkte Bindung darstellt oder Z_1 eine direkte Bindung darstellt und Z_2 für $(CH_2)_m$ steht, worin m oben definiert ist, reduziert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen gewinnt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung gemäss den Ansprüchen 1 bis 7 in Form der freien Basen oder in Form von Säureadditionssalzen, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln oder Trägern.

11. Verwendung von Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung von Diabetes.

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indolamine, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend diese substituierte Indolamine und ihre Verwendung zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung von Diabetes.

Insbesondere betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel I



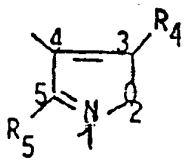
I

worin

R_1 für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Alkyl (C_{1-4}) oder Alkoxy (C_{1-4}) steht,

R_2 und R_3 unabhängig voneinander Alkyl (C_{1-4}) bedeuten, oder zusammen mit dem angrenzenden Stickstoffatom einen Pyrrolidino, Piperidino, Hexamethylenimino oder Morpholino-Ring bilden und

a) R für eine Gruppe der Formel XX



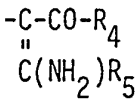
XX

steht,

X Wasserstoff und

m 2, 3 oder 4 bedeuten oder

b) R für Biphenyl, Naphthyl, Benzylphenyl, Indanyl, Fluorenyl oder eine Gruppe der Formel XXa



XXa

steht,

X Wasserstoff oder Hydroxy und

m 1, 2, 3 oder 4

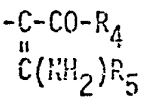
bedeuten, wobei in den Formeln XX und XXa

R_4 Wasserstoff oder Alkyl (C_{1-4}) bedeutet,

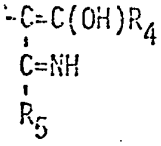
R_5 für Wasserstoff, Alkyl (C_{1-4}), Phenyl oder durch Halogen, Alkyl (C_{1-4}) oder Alkoxy (C_{1-4}) substituiertes Phenyl steht

in Form der freien Base oder in Form ihrer Säureadditionssalze.

Die Gruppe



kann sich ebenfalls in der anderen tautomeren Form

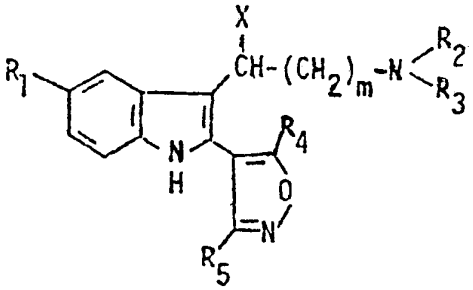


und wegen der –C=C– Doppelbindung in Form von cis-trans Isomeren befinden.

Sämtliche tautomeren Formen und geometrischen Isomere sind vom Umfang der vorliegenden Erfindung umfasst.

Verbindungen der Formel I, worin X eine andere Bedeutung als Wasserstoff besitzt, können in Form von optisch aktiven Isomeren auftreten, die auf bekannte Weise getrennt werden können. Diese isomeren Formen werden ebenfalls vom Umfang der Erfindung mit umfasst, wobei normalerweise auf die racemische Form hingewiesen wird, sofern nichts anderes gesagt ist.

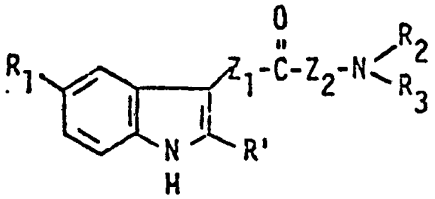
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Anspruch 1 worin R für eine Gruppe der Formel XXa steht in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ip



Ip

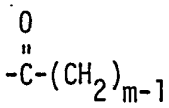
worin R_1, R_2, R_3, R_4, X und m im Zusammenhang mit der Formel I definiert sind, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators reduziert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Base oder in Form eines Säureadditionssalzes gewinnt.

Ebenfalls Teil der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Anspruch 1 worin R für Biphenyl, Naphthyl, Benzylphenyl, Indanyl, Fluorenyl oder eine Gruppe der Formel XX steht in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



II

worin R_1, R_2 und R_3 oben definiert sind, R′ für Biphenyl, Naphthyl, Benzylphenyl, Indanyl, Fluorenyl oder eine Gruppe der Formel XX steht und entweder Z_1 für



oder $(CH_2)_m$ steht

und Z_2 eine direkte Bindung darstellt oder Z_1 eine direkte Bindung darstellt und Z_2 für $(CH_2)_m$ steht, worin m oben definiert ist, reduziert und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Base oder in Form von Säureadditionssalzen gewinnt.

Die Reduktion gemäss a) kann zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen 20 und 60 °C, insbesondere 25 und 35 °C in einem inerten Lösungsmittel, wie einem niedern Alkohol beispielsweise Methanol oder Ethanol (vorzugsweise bei Raumtemperatur) oder beispielsweise Dimethylformamid (bevorzugt bei höheren Temperaturen) durchgeführt werden. Die Reduktion wird unter Wasserstoff durchgeführt, wobei ein geeigneter Katalysator wie beispielsweise Platinoxyd, Raney Nickel, Palladium-Kohle usw. verwendet werden, wobei 10% Palladium auf Kohle bevorzugt wird;

bei einem Druck von beispielsweise 1,02 bis 6,8 Atm., vorzugsweise 2,72 bis 4,08 Atm.

Die Reduktion gemäss b) wird unter Bedingungen durchgeführt, die für die Reduktion einer Carbonyl-Gruppe üblich sind.

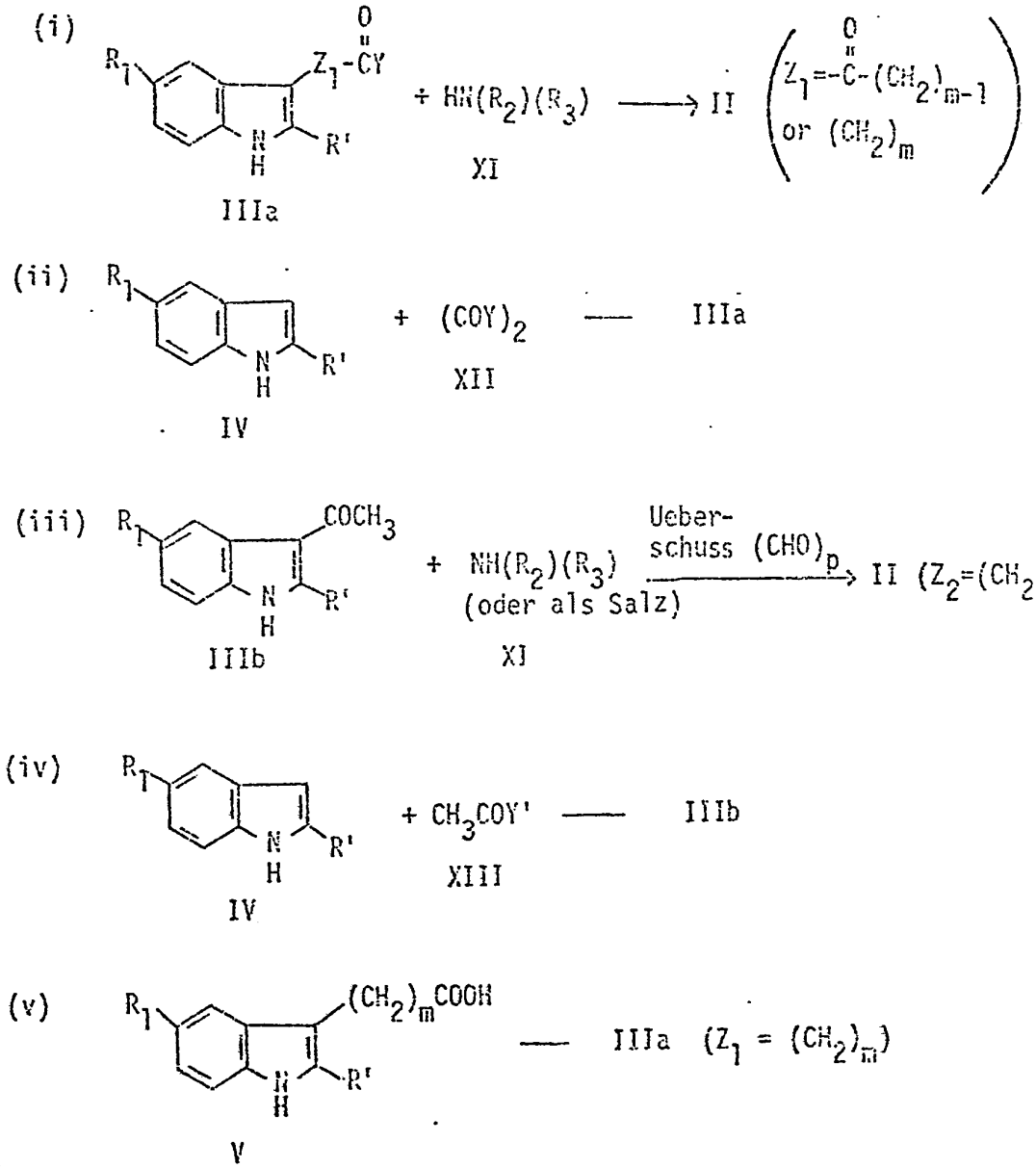
Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Hexan oder Benzol und Äther wie Diäthyläther, Dioxan oder vorzugsweise Tetrahydrofuran. Die reduzierenden Mittel umfassen beispielsweise Aluminiumhydrid, Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid, Diboran oder vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid. Zweckmässigerweise erfolgt die Reduktion in einer inerten Gasatmosphäre beispielsweise unter Helium, Argon oder insbesondere Stickstoff. Es wird darauf hingewiesen, dass in allen Situationen, worin die Position in der $-Z_1-CO-Z_2-N(R_2)-(R_3)$ Gruppe, die dem Indolring benachbart ist, durch eine Carbonylgruppe besetzt ist, die Reduktion nur teilweise erfolgen kann (um Endprodukte zu ergeben, worin X = OH) oder vollständig sein kann (um Endprodukte zu ergeben, worin X = H) und dass der Grad der Reduktion durch die verwendeten Reaktionsbedingungen beeinflusst wird. Für teilweise Reduktion sind deshalb niedere Temperaturen bevorzugt, das sind solche von −30° bis +40 °C beispielsweise −5 bis +10 °C, falls R′ eine andere Bedeutung als die Formel XX besitzt und 20 bis 35°, falls R′ die Bedeutung der Formel XX besitzt.

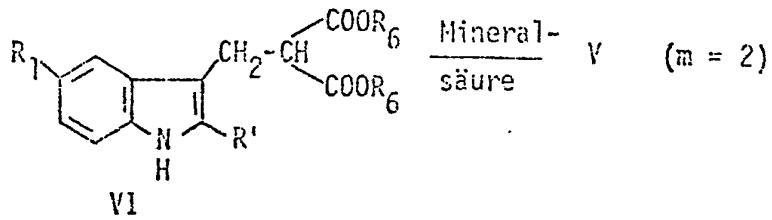
Falls eine vollständige Reduktion erwünscht ist, sollen Temperaturen von 40 bis 150°, vorzugsweise eine Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches angewendet werden, wobei falls $Z_1 = (CH_2)_m$ niedrigere Temperaturen, beispielsweise 0 bis 60° genügen könnten. Eine partielle Reduktion kann selbstverständlich erreicht werden, durch Auswahl eines geeigneten schwachen Reduktionsmittels.

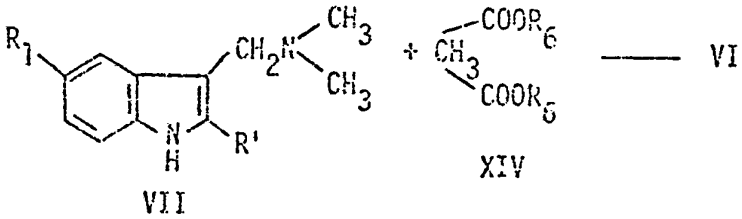
Die verschiedenen Ausgangsverbindungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

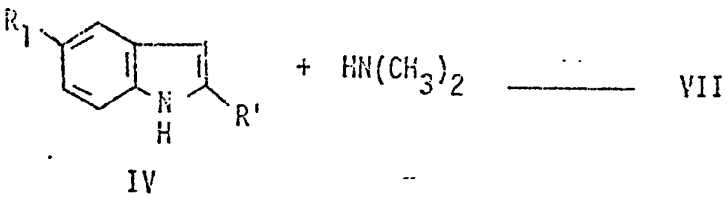
So kann die Ausgangsverbindung für das Verfahren a), die teilweise von der Formel I erfasst wird, hergestellt werden analog dem Verfahren b) oder beispielsweise wie beschrieben in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 81 810 131 (Publikations-Nr. 38 298 A) oder im US-Patent Nr. 4 336 391.

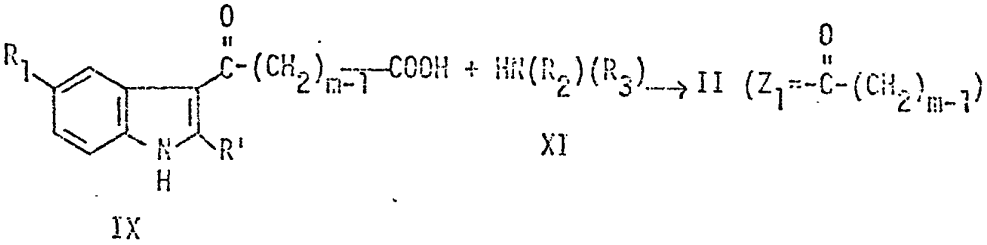
Die Ausgangsverbindungen des Verfahrens b) und deren Vorläufer sind entweder bekannt oder können unter Verwendung bekannter Methoden hergestellt werden. Beispiele solcher Verfahren sind durch die nachfolgenden Reaktionsschemata verdeutlicht:

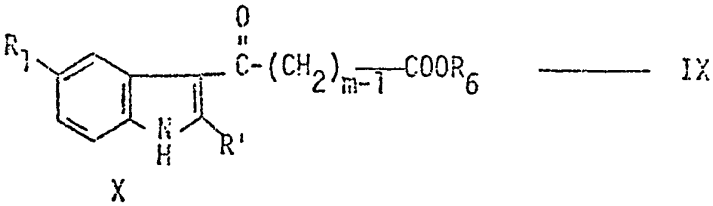


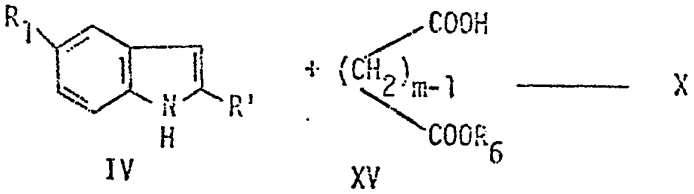
(vi) 

(vii) 

(viii) 

(ix) 

(x) 

(xi) 

In den obigen Reaktionsschemata bedeuten
Y Chlor oder Brom,
Y' Hydroxy, Chlor oder Brom.

Jedes R_6 bedeutet unabhängig Alkyl (C_{1-4}) und die verbleibenden Substituenten sind im Zusammenhang mit Formel I definiert.

Die Reaktionsbedingungen sind üblich für die verwendete Reaktion und sind üblicherweise nicht kritisch. Beispiele sind

(i) Lösungsmittel (a), R' steht nicht für die Formel XX, Kohlenwasserstoffe beispielsweise Hexan oder Benzol, halogenierte Kohlenwasserstoffe beispielsweise Methylenchlorid oder Chloroform, Äther, beispielsweise Diäthyläther, Dioxan oder vorzugsweise Tetrahydrofuran.

(b), R' steht für die Formel XX, zusätzlich Wasser oder ein Überschuss von XI, vorzugsweise eine Kombination von Wasser, Diäthyläther und ein Überschuss von XI.

Temperaturen beispielsweise −20 bis +50 °C, insbesondere −5 bis +10 °C (R' ≠ XX) und 20 bis 30 °C (R' = XX).

(ii) Lösungsmittel wie für (i) (a)

Temperaturen beispielsweise −20° bis +50 °C, insbesondere 20° bis 30 °C.

Es ist bevorzugt, dass XII bei Temperaturen von ca. −5° bis +5 °C zugegeben wird.

(iii) Lösungsmittel beispielsweise niedere Alkanole wie Methanol oder vorzugsweise Äthanol.

Temperaturen beispielsweise 60 bis 150 °C, vorzugsweise bei Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches.

(iv) (a) (Y' = OH) Umsetzung von IV in Acetonitril mit Essigsäure in Gegenwart von Phosphorsäure und Trifluoressigsäureanhydrid.

(b) (Y = Cl oder Br) Umsetzung von IV mit Silbertrifluormethansulfonat und danach mit dem erwünschten Acetylhalogenid.

Lösungsmittel b) beispielsweise halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform oder vorzugsweise Methylenchlorid.

Temperaturen beispielsweise a) 10 bis 80 °C, vorzugsweise 20 bis 40 °C; b) 20 bis 45 °C, vorzugsweise 25 bis 35 °C.

(V) Umsetzung von V mit einem Halogenierungsmittel wie Thionylbromid, Phosphoroxychlorid oder vorzugsweise Thionylchlorid.

Lösungsmittel beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, Äther wie Diäthyläther, Dioxan oder insbesondere Tetrahydrofuran.

Temperaturen beispielsweise 0 bis 60°, vorzugsweise 20 bis 30 °C.

(VIII) Umsetzung von IV mit XI in einer wässrigen Formaldehydlösung und in Gegenwart von Essigsäure und einem weiteren organischen Lösungsmittel.

Weiteres Lösungsmittel beispielsweise Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder insbesondere Dioxan.

Temperaturen beispielsweise −10 bis +30 °C, insbesondere 0° bis 10 °C.

(IX) IX wird zuerst mit N-Hydroxysuccinimid und Dicyclohexylcarbodiimid, anschliessend mit XI umgesetzt.

Lösungsmittel wie (i) (a) chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid werden bevorzugt und für die zweite Umsetzungsstufe zusätzlich Wasser.

Temperaturen beispielsweise 10 bis 50 °C, vorzugsweise 20 bis 30 °C.

(X) Übliche Hydrolyse unter Verwendung von beispielsweise Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, HCl.

Lösungsmittel beispielsweise wässrige Alkohole

Temperaturen beispielsweise 15 bis 80 °C, vorzugsweise 25 bis 45 °C.

(XI) Analog zu IV (a)

Die Endverbindungen und die Zwischenverbindungen, die mit Hilfe der oben beschriebenen Verfahren hergestellt werden, können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden. Die Zwischenverbindungen können wo zweckmässig ohne Isolierung weiter umgesetzt werden.

Sofern die Herstellung anderer Ausgangsverbindungen oben nicht beschrieben wird, sind diese entweder bekannt oder können aus bekannten Ausgangsverbindungen auf an sich bekannte Weise hergestellt werden. In diesem Zusammenhang wird insbesondere auf die Europäische Anmeldung No. 81 810 131 (Publikations No. 38 298 A) und das US-Patent 4 336 391 hingewiesen, worin verschiedene Verfahren beispielsweise zur Herstellung von IV, worin R' für eine Gruppe der Formel XX steht, beschrieben werden.

Die Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise entweder in Form der freien Base oder in Form ihrer Säureadditionssalze isoliert werden. Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I bilden ebenfalls einen Teil der vorliegenden Erfindung.

Die freien Basen der Formel I können auf an sich bekannte Weise in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden und umgekehrt.

Beispiele von geeigneten salzbildenden Säuren sind die Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw.

Die Verbindungen der Formel I besitzen günstige pharmadynamische Wirkungen, insbesondere hemmen die Verbindungen der Formel I eine nach der Mahlzeit auftretende Hyperglycemie. Diese Wirkung zeigt sich in einer Senkung der Blutzuckerspiegel bei männlichen Wistar Ratten nach oraler Stärkeverfütterung. In diesem Test werden männliche Wistar Ratten in Gruppen von 5 während 16 Stunden ohne Nahrung gelassen und danach mit einer Initialdosis von 50 bis 200 mg/kg p.o. der Testverbindung gefüttert. Eine Stunde später wird den Ratten gekochte Stärke in einem Anteil von 1 g pro kg Tierkörpergewicht zugeführt. 30 Minuten nach Verabreichung der Stärke werden die Ratten mit 120 mg pro kg Tierkörpergewicht Natriumhexobarbital anästhesiert und diesen durch Herzpunktion Blut entnommen. Die Blutproben werden in den Behälter eines Analysiergerätes, der 0,1 ml Heparin (1000 Einheiten per ml) enthält, gegeben.

Das heparisierte Blut wird verwendet zur Bestimmung des Blutzuckerspiegels im Analysiergerät. Der Blutzuckergehalt wird verglichen mit dem einer Kontrollgruppe, die 0,5% Carboxymethylcellulose und Stärke oral erhalten hat und gleichzeitig beurteilt wird.

Gemäss den erhaltenen Resultaten sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung geeignet für Behandlung von Diabetes durch Hemmung einer nach der Mahlzeit auftretenden Hyperglycemie.

Geeignete tägliche Dosen betragen von 50 bis 2000 mg beispielsweise 75 bis 2000 (Typ a) oder 50 bis 1000 (Typ b) vorzugsweise beispielsweise 2 bis 4 mal täglich in Teilmengen von 12,5 bis 100 mg. Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise zu den Mahlzeiten beispielsweise 3mal täglich in Dosen von 20 bis 700 mg insbesondere vor kohlehydratreichen Mahlzeiten.

Die Erfindung betrifft dementsprechend auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Mitteln zur Behandlung von Diabetes.

Die Verbindungen der Formel I können verabreicht werden in Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen beispielsweise wie oben ausgeführt, wobei sich die therapeutische Aktivität der Salze in der gleichen Grössenordnung hält wie die der freien Basen.

Die Verbindungen der Formel I oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze können allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls weiteren Zusätzen vermischt und oral in Form von Tabletten, Elexieren, Kapseln oder Suspensionen oder parenteral in Form von Injektionslösungen oder Suspensionen verabreicht werden.

Die bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzung vom Standpunkt der Leichtigkeit der Herstellung und Verabreichung sind feste Zusammensetzungen insbesondere in Form von Tabletten und hart-gefüllten oder Flüssigkeit-gefüllten Kapseln.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I ist diejenige, worin

R die Gruppe der Formel XX bedeutet, worin R_4 für Wasserstoff oder Alkyl (C_{1-4}) und R_5 für Wasserstoff, Alkyl (C_{1-4}) oder Phenyl stehen,

X Wasserstoff bedeutet und

m für 2 steht,

in Form der freien Basen oder der Säureadditionssalze.

Eine andere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der Formel I ist diejenige, worin

R für Biphenyl, Naphthyl, Benzylphenyl, Indanyl, Fluorenyl oder die Gruppe der Formel XXa wie in der Formel I angegeben,

X für Wasserstoff oder Hydroxy und

m für 1 oder 2 stehen,

in Form der freien Basen oder deren Säureadditionssalzen.

Beispiele der Alkylgruppen sind Methyl, Äthyl und Isopropyl und der Alkoxygruppen sind Methoxy und Äthoxy.

Besonders interessante Substituentenbedeutungen sind die folgenden

R = a) Gruppe der Formel XX
b) Biphenyl, Naphthyl, Benzylphenyl, Indanyl oder Fluorenyl, insbesondere Naphthyl oder Biphenyl wie 2-Naphthyl, o-Biphenyl und p-Biphenyl insbesondere Naphthyl wie 2-Naphthyl
c) Gruppe der Formel XXa

R_1 = a) Wasserstoff
b) Fluor oder Chlor
c) Alkyl (C_{1-4})
d) Alkoxy (C_{1-4})
e) Wasserstoff, Fluor, Methyl oder Methoxy insbesondere Wasserstoff

R_2, R_3 = a) unabhängig voneinander Alkyl (C_{1-4})
b) dasselbe Alkyl (C_{1-4})
c) jedes Methyl
d) Pyrrolidino, Piperidino, Hexamethylenimino oder Morpholino, insbesondere Pyrrolidino

R_4, R_5 = a) unabhängig Alkyl (C_{1-4})
b) unabhängig Phenyl
c) unabhängig substituiertes Phenyl wie oben definiert
d) R_4 = Alkyl (C_{1-4}) insbesondere Methyl oder Äthyl
R_5 = Alkyl (C_{1-4}) insbesondere Äthyl oder Methyl oder Phenyl
e) R_4 = Methyl
R_5 = Äthyl
f) R_4 = Methyl
R_5 = Phenyl

X = a) Wasserstoff
b) Hydroxy

m = a) 1, 2 oder 3
b) 1 oder 2.

Kombinationen der obigen Gruppen sind insbesondere bevorzugt.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind:
2-(3-Äthyl-5-methyl-isoxazolyl)-3-(3-dimethylaminopropyl)-indol;
2-(2-Naphthyl)-3-[2-(N,N-dimethylamino)-äthyl]-indol;
4-Amino-3-[3-(2-dimethylaminopropyl)-indol-2-yl]-3-hexen-2-one;
und ganz besonders
4-Amino-3-[3-(2-dimethylamino-1-hydroxyäthyl)-indol-2-yl]-3-hexen-2-one
in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Erfindung, wobei die Temperaturen in °C angegeben sind.

Beispiel A
2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-(dimethylaminomethyl)-indol
(Verbindung der FormelVII)

Ein Gemisch von 20,6 ml (0,24 Mol) 37%igem wässrigem Formaldehyd, 18 ml (0,12 Mol) 40%igem wässrigem Dimethylamin und 80 ml Essigsäure wird auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 25,5 g (0,113 Mol) 2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-indol in 45 ml Essigsäure und 125 ml Dioxan behandelt. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und danach in 500 ml eines eishaltigen Wassers geschüttet. Die erhaltene Lösung wird durch Zugabe einer 20%igen wässrigen Kaliumhydroxydlösung alkalisch gemacht und danach mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösung wird mit Wasser und Salzwasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und abgedampft, wobei man die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 88 bis 90° erhält.

Die Herstellung der Vorläufer dieser Verbindung und deren Analoga ist in der Europäischen Patentanmeldung No. 81 810 131 (Veröffentlichungs No. 38 298 A) beschrieben.

Beispiel B
[[2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-indol-3-yl]-methyl]propandicarbonsäure-diäthylester
(Verbindung der Formel VI)

Ein Gemisch von 19,8 g (0,06 Mol) 2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-(dimethylaminomethyl)-indol und 30 g (0,185 Mol) Diäthylmalonat wird auf 120° erhitzt und mit 100 mg metallischem Natrium versetzt. Das Gemisch wird anschliessend noch während 5 Stunden auf 120° erhitzt und weitere 100 mg metallisches Natrium werden zugefügt. Die Temperatur wird danach auf 140° erhöht und diese Temperatur während 18 Stunden beibehalten. Das Gemisch wird anschliessend abgekühlt und in 150 ml 10%iger Chlorwasserstoffsäure eingetragen und das erhaltene Gemisch mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat verdampft, wodurch der Äther und der Überschuss an Diäthylmalonat entfernt werden und die im Titel genannte Verbindung als ein Öl erhalten wird.

Beispiel C
2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-indolpropionsäure
(Verbindung der Formel V)

Ein Gemisch von 22,8 g (0,05 Mol) [[2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-indol-3-yl]methyl]propandicarbonsäure-diäthylester und 150 ml einer 12N Chlorwasserstoffsäure wird während 65 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird danach abgekühlt und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Tierkohle entfärbt und aus einem Gemisch von Äther und Hexan umkristallisiert, wobei die im Titel genannte Verbindung vom Schmelzpunkt 170 bis 172° erhalten wird.

Beispiel D
2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-indolpropionylchlorid (Verbindung der Formel IIIa)

Ein Gemisch von 5,1 g (0,0147 Mol) 2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-indolpropionsäure und 7,0 g (0,059 Mol) Thionylchlorid in 200 ml Tetrahydrofuran wird während 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei die im Titel genannte Verbindung zurückbleibt.

Beispiel E
N,N-Dimethyl-2-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-indolpropionamid (Verbindung der Formel II)

Eine Suspension von 5,35 g (0,0147 Mol) 2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-indolpropionylchlorid in 100 ml Methylenchlorid wird zu 150 ml einer 40%igen wässrigen Dimethylaminlösung zugefügt, wobei die Temperatur zwischen 0 und 10° gehalten wird. Danach wird das Gemisch während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Methylen-

chlorid mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und verdampft. Der feste Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei die im Titel genannte Verbindung vom Schmelzpunkt 174 bis 177 erhalten wird.

Die nachfolgenden Verbindungen können analog oder wie sonst oben beschrieben hergestellt werden.

Tabelle I
(* wie hergestellt in den Beispielen A bis E)

Verb.	R'	R_1	R_4	R_5	VII	VI ($R_6=C_2H_5$)	V	IIIa ($Z_1=(CH_2)_2$; Y=Cl)	R_2	R_3	II $Z_1=(CH_2)_2$
a*	XX	H	CH_3	Phenyl		Öl	Smp. 170-172°		CH_3	CH_3	Smp. 174-7°
b		H	CH_3	C_2H_5					CH_3	CH_3	
c		H	CH_3	CH_3					CH_3	CH_3	
d		F	CH_3	Phenyl					CH_3	CH_3	
e		H	CH_3	Phenyl					Morpholino		
f		H	CH_3	Phenyl					Pyrrolidino		
g		H	CH_3	Phenyl					Piperidino		
h		H	CH_3	C_2H_5					Pyrrolidino		

Beispiel F
(Verbindungen 2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-3-acetylindol der Formel IIIb)

Zu einem Gemisch von 0,77 ml (13,45 m Mol) Essigsäure und 0,17 g (1,47 m Mol) einer 85%igen Phosphorsäure in 10 ml Acetonitril werden bei Raumtemperatur 1,9 ml (13,45 m Mol) Trifluoressigsäureanhydrid zugefügt. Das Gemisch wird während 15 Minuten gerührt und nachher tropfenweise mit 1 g (4,42 m Mol) 2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-indol in 10 ml Acetonitril versetzt. Das erhaltene Gemisch wird während 3½ Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach in Wasser geschüttet. Nach mehrmaliger Extraktion mit Äther werden die Ätherextrakte vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Danach wird abfiltriert und im Vakuum verdampft. Das zurückbleibende Öl wird über Silicagel unter Verwendung eines Gemisches von 10% Methanol/Methylenchlorid filtriert. Das Lösungsmittel wird danach verdampft und das erhaltene Öl in Äther gelöst. Die Lösung wird mit einer 10%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, mit Tierkohle entfärbt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Das zurückbleibende Öl kristallisiert nach Behandlung mit Äther aus, wobei die im Titel genannte Verbindung vom Schmelzpunkt 170 bis 171° erhalten wird.

Gemäss einem anderen Verfahren werden 41,8 g (0,163 Mol) Silbertrifluoromethansulfonat portionenweise zu einer Lösung von 33,5 g (0,148 Mol) 2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-indol in 450 ml Methylenchlorid zugefügt. Die erhaltene Suspension wird tropfenweise mit einer Lösung von 12,8 g (0,163 Mol) Acetylchlorid in 50 ml Methylenchlorid versetzt. Während der Zugabe steigt die Temperatur auf 35°. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend filtriert. Das Filtrat wird mit 150 ml einer 2N wässrigen Natriumhydroxydlösung, Wasser und nochmals einer 2N wässrigen Natriumhydroxydlösung gewaschen, danach über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum verdampft, wobei ein Öl erhalten wird. Das Öl kristallisiert nach Zugabe von Äther, wobei die im Titel genannte Verbindung vom Schmelzpunkt 170 bis 173° erhalten wird.

Beispiel G
3-Dimethylamino-1-[2-(3-äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-indol-3-yl]-1-propanon (Verbindung der Formel II)

Ein Gemisch von 12 g (0,045 Mol) 2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-3-acetylindol, 4 g (0,049 Mol) Dimethylaminhydrochlorid und 0,5 mg konzentrierter Chlorwasserstoffsäure in 70 ml Äthanol wird unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und portionenweise mit 14 g (0,47 Mol) Paraformaldehyd während 5 Stunden versetzt. Das erhaltene Gemisch wird weitere 24 Stunden zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt und im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird in 300 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung mit 200 ml einer 2N Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Die wässrige Lösung wird abgekühlt und durch Zugabe einer 2N wässrigen Natriumhydroxydlösung alkalisch gemacht und danach mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird aus Äther umkristallisiert, wobei die im Titel genannte Verbindung vom Schmelzpunkt 146 bis 148° erhalten wird.

Die nachfolgenden Verbindungen können analog oder auf eine andere Art wie oben beschrieben hergestellt werden.

Tabelle II
(* wie in den Beispielen F + G hergestellt)

Verb.	R'	R_1	R_4	R_5	IIIb	R_2	R_3	II $Z_2=(CH_2)_2$
i)*	XX	H	CH_3	C_2H_5	Smp. 170-173°	CH_3	CH_3	Smp. 146-148°
j)		H	CH_3	Phenyl		CH_3	CH_3	
k)		H	CH_3	CH_3		CH_3	CH_3	
l)		H	CH_3	C_2H_5		Pyrrolidino		
m)		F	CH_3	Phenyl		CH_3	CH_3	
n)	2-Naphthyl	H	–	–		CH_3	CH_3	
o)	o-Diphenyl	H	–	–		CH_3	CH_3	

Beispiel H

N,N-Dimethyl-2-(2-naphthyl-3-indol)glyoxamid (Verbindung der Formel II)

Eine Lösung von 11 ml (0,123 Mol) Oxalylchlorid in 150 ml Tetrahydrofuran wird auf 5° abgekühlt und danach tropfenweise mit einer Lösung von 27 g (0,111 Mol) 2-(2-Naphthyl)-indol in 150 ml Tetrahydrofuran versetzt, wobei die Temperatur zwischen 0 und 10° gehalten wird. Das Gemisch wird danach bei Raumtemperatur während 2 Stunden gerührt, anschliessend auf 10° abgekühlt und rasch mit 100 ml einer 40%igen wässrigen Dimethylaminlösung versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur während einer Stunde gerührt und die Phasen getrennt. Die Tetrahydrofuranphase wird mit wässriger Salzlösung gewaschen und die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid gewaschen. Danach werden die organischen Phasen vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Filtrat verdampft. Der zurückbleibende feste Rückstand wird mit Äther vermischt, wobei die im Titel genannte Verbindung vom Schmelzpunkt 208 bis 210° erhalten wird.

Die nachfolgenden Verbindungen können analog oder auch anders wie oben beschrieben hergestellt werden.

Tabelle III

* wie hergestellt im Beispiel H

Verb.	R	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	II O (Z_1 = -C-)
p)*	2-Naphthyl	H	CH_3	CH_3	–	–	Smp. 208-210°
q)	o-Biphenyl	H					
r)	p-Biphenyl	H					
s)	o-Benzylphenyl	H					
t)	2-Fluorenyl	H					
u)	5-Indanyl	H					
v)	Naphthyl	F					
w)	Naphthyl	CH_3					
x)	Naphthyl	CH_3O					
y)	XX	H			CH_3	Phenyl	
z)	Naphthyl	H	Pyrrolidino		–	–	
aa)	Naphthyl	H	Piperidino		–	–	
ab)	Naphthyl	H	Morpholino		–	–	

Beispiel I

2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-γ-oxo-indol-3-buttersäuremethylester (Verbindung der Formel X)

Eine Lösung von 59,4 g (0,45 Mol) Monomethylsuccinat in 300 ml Acetonitril wird tropfenweise mit 5,5 g einer 85%igen Phosphorsäure versetzt, danach tropfenweise 63,5 ml (0,45 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid zugefügt. Das Gemisch wird während 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und danach tropfenweise mit einer Lösung von 33,9 g (0,15 Mol) 2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-indol in 300 ml Acetonitril versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und danach mit 1,5 Liter Wasser und 1 Liter Äther versetzt. Die Schichten werden getrennt, die Ätherschicht mit Wasser gewaschen und durch Zugabe von festem Natriumcarbonat und Wasser alkalisch gemacht. Das Gemisch wird während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, die Schichten werden getrennt, die Ätherschicht mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und verdampft, wobei die im Titel genannte Verbindung erhalten wird.

Beispiel J

2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-γ-oxo-indol-3-buttersäure (Verbindung der Formel IX)

Eine Lösung von 2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-γ-oxo-indol-3-buttersäuremethylester in 250 ml Methanol wird mit 250 ml einer 2N wässrigen Natriumhydroxydlösung versetzt und das erhaltene Gemisch während 15 Minuten auf 40 bis 45° erwärmt und danach bei Raumtemperatur während 1 Stunde gerührt. Zu dem Gemisch werden danach Äther und Wasser zugesetzt und die erhaltenen Schichten getrennt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Schichten mit Äther gewaschen, danach mit Tierkohle behandelt und durch Celite filtriert. Die wässrige alkalische Lösung wird durch vorsichtige Zugabe von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure sauer gemacht. Die wässrige saure Lösung wird mehrmals mit Äther gewaschen und die Ätherwaschlösungen vereinigt. Die vereinigten Ätherwaschlösungen werden mit Wasser und mit wässriger Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Der zurückbleibende Schaum kristallisiert aus, wobei die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 98 bis 110° erhalten wird.

Beispiel K

2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-N,N-dimethyl-γ-oxo-indol-3-butanamid (Verbindung der Formel II)

Eine Lösung von 978 mg (0,003 Mol) 2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-γ-oxo-indol-3-buttersäure in 15 ml Methylenchlorid wird mit 345 mg (0,003 Mol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und anschliessend tropfenweise mit einer Lösung von 615 mg (0,003 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml Methylenchlorid versetzt. Das erhaltene Gemisch wird während 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird abfiltriert, der Filterrückstand mit Methylenchlorid gewaschen und die vereinigten Methylenchloridlösungen tropfenweise zu 20 ml einer 40%igen wässrigen Dimethylaminlösung und 20 ml Methylenchlorid zugesetzt. Das so erhaltene Gemisch wird über Nacht gerührt, nachfolgend wird Wasser zugefügt und die gebildeten Schichten getrennt. Die Methylenchloridschicht wird mit Wasser und mit wässriger Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus, wobei die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 144,5 bis 148° erhalten wird.

Beispiel 1

4-Amino-3-[3-(2-dimethylamino-1-hydroxyäthyl)-indol-2-yl]]-3-hexen-2-on (Verbindung No. 1)

Ein Gemisch von 3,1 g (0,01 Mol)

α-Dimethylaminimethyl-2-(3-äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-indol-3-methanol

und 0,31 g eines 5%igen Palladiumkohlekatalysators wird in 70 ml Äthanol bei einem Wasserstoffdruck von 3,4 Atm. und einer Temperatur von 25° solange hydriert, bis mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial mehr erkennbar ist (3 Tage). Das Gemisch wird anschliessend durch Celite filtriert und das Celite mit Äthanol gewaschen. Die vereinigten Äthanolfiltrate werden im Vakuum verdampft und das zurückbleibende Öl kristallisiert nach Zugabe von Äther aus. Die erhaltene Titelverbindung schmilzt bei 90 bis 104°.

Die nachfolgenden Verbindungen können analog hergestellt werden. (R = XXa)

Verb.	m	X	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
1(ii)	1	OH	H	CH_3	CH_3	CH_3	Phenyl	
1(iii)	1	OH	F	CH_3	CH_3	CH_3	C_2H_5	
1(iv)	1	OH	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	C_2H_5	
1(v)	1	OH	CH_3O	CH_3	CH_3	CH_3	C_2H_5	
1(vi)	1	OH	H	Morpholino		CH_3	C_2H_5	
1(vii)	1	OH	H	Pyrrolidino		CH_3	C_2H_5	Smp. 177-179°
1(viii)	1	OH	H	Piperidino		CH_3	C_2H_5	
1(ix)	1	OH	H	CH_3	CH_3	C_2H_5	CH_3	Smp. 184-185°

Beispiel 2

4-Amino-3-[3-(3-dimethylaminopropyl)-indol-2-yl]-4-phenyl-3-buten-2-on (Verbindung No. 2(i))

Ein Gemisch von 3,6 g (0,01 Mol) 2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-(dimethylaminopropyl)-1H-indol und 0,75 g Raney Nickel wird in 75 ml Methanol bei einem Wasserstoffdruck von 3,4 Atm. und 25° solange hydriert, bis die Dünnschichtchromatographie kein Vorhandensein eines Ausgangsmaterials mehr zeigt (18 Stunden). Dann wird das Gemisch durch Celite filtriert und das Celite mit Methanol gewaschen. Die kombinierten Methanolfiltrate werden im Vakuum verdampft und das zurückbleibende Öl kristallisiert nach Zugabe von Äthanol aus. Die erhaltene im Titel genannte Verbindung schmilzt bei 268 bis 269°.

Die nachfolgenden Verbindungen können analog hergestellt werden (R = XXa).

Verb.	m	X	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
2(ii)	1	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	C_2H_5	
2(iii)	1	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	Phenyl	Smp. 222-224°
2(iv)	1	H	F	CH_3	CH_3	CH_3	Phenyl	
2(v)	1	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	Phenyl	
2(vi)	1	H	CH_3O	CH_3	CH_3	CH_3	Phenyl	
2(vii)	1	H	H	Morpholino		CH_3	Phenyl	
2(viii)	1	H	H	Piperidino		CH_3	Phenyl	
2(ix)	2	H	H	CH_3	CH_3	CH_3	C_2H_5	Smp. 158-159,5°

Beispiel 3

2-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-(3-dimethylaminopropyl)-indol

Eine Lösung von 2 g (0,0054 Mol) N,N-dimethyl-2-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-3-indolpropionamid in 80 ml Tetrahydrofuran wird zu einer Suspension von 0,82 g (0,0216 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugefügt, wobei die Temperatur zwischen 20 und 25° gehalten wird. Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch bei Raumtemperatur während 2 Stunden gerührt, danach abgekühlt und mit einem Gemisch von 2 ml Wasser und 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das so erhaltene Gemisch wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der feste Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 156 bis 157° erhalten wird.

Beispiel 4

2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-3-(3-dimethylaminopropyl)-indol

Ein Gemisch von 5 g (0,015 Mol)

3-Dimethyl-amino-1-[2-(3-äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-indol-3-yl]-1-propanon

und 120 ml Tetrahydrofuran wird tropfenweise einem im Rückflusskühler siedenden Gemisch von 2 g Lithiumaluminiumhydrid (0,053 Mol) und 200 ml Tetrahydrofuran zugefügt. Das vereinigte Gemisch wird während 1 Stunde am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, danach im Eisbad abgekühlt und vorsichtig mit 7 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird anschliessend durch Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, wobei ein Öl zurückbleibt, das langsam kristallisiert. Die Kristalle werden mit Äther behandelt, wobei die im Titel genannte Verbindung vom Schmelzpunkt 131 bis 133° erhalten wird.

Beispiel 5

3-Dimethylamino-1-[2-(3-äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-indol-3-yl]-1-propanol

Eine Suspension von 816 mg (0,022 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 125 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff auf 5° abgekühlt und danach tropfenweise mit einer Lösung von 3,5 g (0,011 Mol)

3-Dimethylamino-1-[2-(3-äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-indol-3-yl]-1-propanon

in 125 ml Tetrahydrofuran versetzt, wobei die Temperatur zwischen 5 und 8° gehalten wird. Das erhaltene Gemisch wird danach während 4 Stunden bei 0 bis 5° gerührt, anschliessend auf −50° abgekühlt und mit 10 ml gesättigter, wässriger Magnesiumsulfatlösung versetzt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, abfiltriert und das Fil-

trat im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst. Die Methylenchloridlösung wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum verdampft. Der Rückstand kristallisiert nach Zugabe von Äther, wobei man die im Titel genannte Verbindung vom Schmelzpunkt 166 bis 169° erhält.

Beispiel 6

2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-3-(4-dimethylamino-butyl)-indol

Eine Lösung von 5,3 g (0,015 Mol) 2-(3-Äthyl-5-methyl-4-isoxazolyl)-N,N-dimethyl-γ-oxo-indol-3-butanamid in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran wird tropfenweise einer am Rückfluss siedenden Suspension von 1,71 g (0,045 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Danach wird das Gemisch noch während 2 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, dann abgekühlt und mit Äthylacetat, einer wässrigen 2N Natriumhydroxydlösung und Wasser versetzt. Das erhaltene Gemisch wird abfiltriert und das Tetrahydrofuran verdampft. Der erhaltene Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, die Methylenchloridlösung mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und verdampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas in das Hydrochlorid übergeführt. Das Hydrochlorid der im Titel genannten Verbindung schmilzt bei 155,5 bis 157,5°.

Beispiel 7

2-(2-Naphthyl)-3-[2-(N,N-dimethylamino)äthyl]-indol

Eine Suspension von 4,5 g (0,119 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff auf 55° erhitzt und anschliessend während 10 Minuten portionenweise mit zusammen 10 g (0,029 Mol) N,N-Dimethyl-2-(2-naphthyl)-3-indolglyoxamid versetzt. Das Gemisch wird während 2 Stunden am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt und danach auf −60° abgekühlt und vorsichtig mit 150 ml einer gesättigten, wässrigen Magnesiumsulfatlösung versetzt. Das erhaltene Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und durch Celite filtriert und das Celite anschliessend mit Methylenchlorid nachgewaschen. Die Schichten im Filtrat werden abgetrennt und die wässrige Schicht mit Methylenchlorid gewaschen. Danach werden die organischen Schichten vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther behandelt und der erhaltene Feststoff aus Äthanol umkristallisiert. Diese erhaltene im Titel genannte Verbindung schmilzt bei 185 bis 186°.

Beispiel 8

2-(2-Naphthyl)-3-[1-hydroxy-2-(N,N-dimethylamino)-äthyl]-indol

Eine Suspension von 4,5 g (0,119 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff auf 4° abgekühlt und danach während 5 Minuten portionenweise mit zusammen 10 g (0,029 Mol) N,N-Dimethyl-2-(2-naphthyl)-3-indolglyoxamid versetzt, wobei die Temperatur unter 10° gehalten wird. Das erhaltene Gemisch wird anschliessend während 2 Stunden bei 5° gerührt und danach auf −60° abgekühlt und vorsichtig mit 150 ml einer gesättigten wässrigen Magnesiumsulfatlösung versetzt. Das Gemisch wird danach auf Raumtemperatur erwärmt und durch Celite filtriert und das Celite anschliessend mit Methylenchlorid nachgewaschen. Die Schichten im Filtrat werden getrennt und die wässrige Schicht mit Methylenchlorid gewaschen. Danach werden die organischen Schichten vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther behandelt und der erhaltene Feststoff an Silicagel chromatographiert. Die hierbei erhaltene im Titel genannte Verbindung schmilzt bei 172 bis 174°.

Die nachfolgenden Verbindungen können unter Verwendung der in den Beispielen 3 bis 6 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Verb.	m	X	R	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
9	2	H	XX	H	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	
10	2	H		F	CH_3	CH_3	CH_3	Phenyl	
11	2	H		H	Morpholino		CH_3	Phenyl	
12	2	H		H	Pyrrolidino		CH_3	Phenyl	
13	2	H		H	Piperidino		CH_3	Phenyl	
14	2	H		H	Pyrrolidino		CH_3	C_2H_5	
15	2	OH		H	CH_3	CH_3	CH_3	Phenyl	
16	2	OH		F	CH_3	CH_3	CH_3	C_2H_5	
17	2	H	2-Naphthyl	H	CH_3	CH_3	–	–	
18	2	H	o-Biphenyl	H	CH_3	CH_3	–	–	
19	2	OH	2-Naphthyl	H	CH_3	CH_3	–	–	
20	2	OH	o-Biphenyl	H	CH_3	CH_3	–	–	
21	1	H	o-Biphenyl	H	CH_3	CH_3	–	–	Smp. 159-161°
22	1	H	p-Biphenyl	H	CH_3	CH_3	–	–	Smp. 166-167°
23	1	H	o-Benzylphenyl	H	CH_3	CH_3	–	–	
24	1	H	2-Fluorenyl	H	CH_3	CH_3	–	–	
25	1	H	5-Indanyl	H	CH_3	CH_3	–	–	
26	1	H	2-Naphthyl	F	CH_3	CH_3	–	–	
27	1	H	2-Naphthyl	CH_3	CH_3	CH_3	–	–	
28	1	H	2-Naphthyl	CH_3O	CH_3	CH_3	–	–	
29	1	H	2-Naphthyl	H	Pyrrolidino		–	–	
30	1	H	2-Naphthyl	H	Piperidino		–	–	
31	1	H	2-Naphthyl	H	Morpholino		–	–	
32	1	OH	o-Biphenyl	H	CH_3	CH_3	–	–	Smp. 166-168°
33	1	OH	p-Biphenyl	H	CH_3	CH_3	–	–	
34	1	OH	o-Benzylphenyl	H	CH_3	CH_3	–	–	

(Fortsetzung)

Verb.	m	X	R	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
35	1	OH	2-Fluorenyl	H	CH_3	CH_3	–	–
36	1	OH	5-Indanyl	H	CH_3	CH_3		
37	1	OH	2-Naphthyl	F	CH_3	CH_3	–	–
38	1	OH	2-Naphthyl	CH_3	CH_3	CH_3	–	–
39	1	OH	2-Naphthyl	CH_3O	CH_3	CH_3	–	–
40	1	OH	2-Naphthyl	H	Pyrrolidino		–	–
41	1	OH	2-Naphthyl	H	Piperidino		–	–
42	1	OH	2-Naphthyl	H	Morpholino		–	–