



(12) PATENT

(19) NO

(11) 314725

(13) B3

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 209/18 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4465 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

m. flere

Patentstyret

Avvikler fra Patent B1 etter administrativ begrensning

(21)	Søknadsnr	19991071	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.08.16 PCT/EP97/04474
(22)	Inng.dag	1999.03.04	(85)	Videreføringsdag	1999.03.04
(24)	Løpedag	1997.08.16	(30)	Prioritet	1996.09.06, DE, 19636150
(41)	Alm.tilgj	1999.03.04			
(45)	Meddelt	2003.05.12			
(45)	Administrativ begrensning	2009.03.09			
(73)	Innehaver	ASTA Medica AG, An der Pikardie 10, 01277 DRESDEN, DE			
(72)	Oppfinner	Stefan Szelenyi, Händelstrasse 32, D-90571 Schwaig, DE			
		Kay Brune, Weiherackerweg 17, 91080 MARLOFFSTEIN, DE			
		Cécilia Menciau, 11, rue du 4 septembre, F-44100 Nantes, FR			
		Bernhard Kutscher, Stresemannstrasse 9, D-63477 Maintal, DE			
		Guillaume Lebaut, 5, rue de la Baugerie, F-44230 Saint-Sébastien-sur-Loire, FR			
		Peter-Paul Emig, Ludwig-Erhardstrasse 22, D-63486 Bruchköbel, DE			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			

(54)	Benevnelse	N-substituerte indol-3-glyoksylamider, deres fremstilling, anvendelse for fremstilling av medikamenter, legemidler inneholdende disse samt en fremgangsmåte for fremstilling av et legemiddel
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen vedrører nye N-substituerte indol-3-glyoksylamider, fremgangsmåte til fremstilling av disse og den farmasøytiske anvendelse av disse. Forbindelsene utviser antiastmatisk, antiallergisk og immunundertrykkende/immunmodulerende virkning.

Den foreliggende oppfinnelsen angår N-substituerte indol-3-glyoksylamider, deres fremstilling, deres anvendelse for fremstilling av medikamenter, legemidler inneholdende disse samt en fremgangsmåte for fremstilling av et legemiddel.

- 5 Indol-3-glyoksylamid finner mangfoldig anvendelse som dynamisk farmasøytisk aktiv forbindelse og som syntesebyggesten innenfor den farmasøytiske kjemi.

I patentsøknaden NL 6502481 blir det beskrevet forbindelser, som har en antiinflammatorisk og antipyretisk virkningsprofil og analgetisk aktivitet.

10

I den britiske patentsøknad GB-PS 1 028 812 finner derivater av indolyl-3-glyoksylsyre og amider deres anvendelse som analgetisk, antikonulsive og β -adrenergiske virksomme forbindelser.

- 15 G. Domschke et al. (Ber. 94, 2353 (1961)) beskriver 3-indolyl-glyoksylamider, som ikke er farmakologisk karakterisert.

E. Walton et al. beretter i J. Med. Chem. 11, 1252 (1968) om indolyl-3-glyoksylsyre-derivater, som virker inhiberende på glysorofosfat-dehydrogenase og laktatde-
20 hydrogenase.

I EP patentet EP 0 675 110 A1 blir 1H-indol-3-glyoksylsyreamider beskrevet, som blir profilert som sPLA2-inhibitorer og som kommer til anvendelse ved behandling av septisk sjokk ved pankreatitt, ved behandlingen av allergisk rinitt og reumatisk artritt.

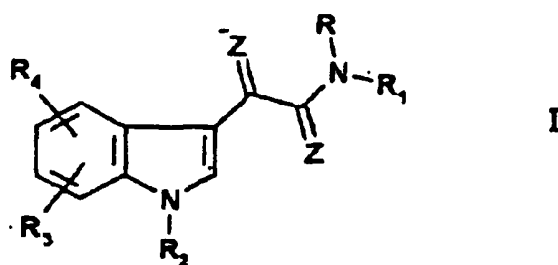
25

Formålet med foreliggende oppfinnelse er det, å tilveiebringe nye forbindelser fra indolyl-3-glyoksylsyrerekken, som har en antiastmatisk og immunmodulerende virkning.

- 30 Videre blir den kjemiske fremgangsmåten til fremstilling av disse forbindelser så vel som galeniske fremgangsmåter til overføring av den nye forbindelsen i medikamenter og deres fremstillingsform beskrevet.

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er forbindelser med den generelle formel I,

35

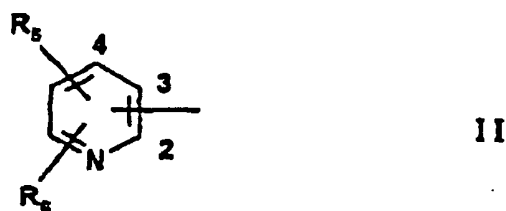


Formel I

så vel som syreaddisjonssaltene deres,
 hvor radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z har følgende betydning:

- 10 R = hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl,
 hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med en
 fenyling, hvor denne fenyling selv kan være en eller flere ganger
 substituert med (C₁-C₆)-alkoksy,
- 15 R₁ kan bety en fenyling, som er substituert en eller flere ganger med halogen
 (C₁-C₆)-alkoksy, CN, CF₃, nitro eller (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,

eller et pyridin-skjelett av formelen II



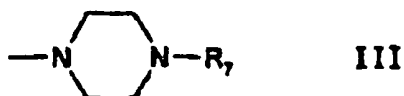
hvor pyridin-skjelettet valgfritt kan være bundet til ringkarbonatomene 2, 3 og 4
 og kan være substituert med substituentene R₅ og R₆, hvor radikalene R₅ og R₆
 kan være like eller forskjellige og har betydningen H, amino, hydroksy eller
 halogen,

R₁ kan ytterligere være kinolyl eventuelt substituert med (C₁-C₆)-alkyl,

R₁ kan videre være imidazolyl, eventuelt substituert med karboksy-C₁-C₆-alkyl,

5 ytterligere kan R₁ bety allylaminokarbonyl-2-metyl-prop-1-yl-gruppen,

R og R₁ kan videre sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til, danne en piperazinring av formelen III,



10

der R₇ er en fenylring, som kan være en eller flere ganger substituert med (C₁-C₆)-alkoksy, eller, nitro, en benzhydrylgruppe, en bis-p-fluor-benzylhydrylgruppe eller en pyridylgruppe,

15

R₂ kan bety en (C₁-C₆)-alkyl-gruppe,

hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med fenyl, som for sin del kan være en eller flere ganger substituert med halogen, trifluormetylgrupper eller benzyloksygrupper,

20

ytterligere kan den for R₂ gjeldende (C₁-C₆)-alkyl-gruppe være substituert med 2-, 3- og 4-pyridyl-skjelettet,

ytterligere kan R₂ være en fenyl-karbonylrest, som kan være substituert en eller flere ganger med halogen,

25

R₃ og R₄ kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, hydroksy, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoksy, halogen og benzyloksy,

R₃ og R₄ kan ytterligere bety nitrogruppen, aminogruppen, (C₁-C₃)-

30

alkoksykarbonylamino, (C₁-C₃)-alkoksykarbonylamino-(C₁-C₃)-alkyl eller C₃-C₇-cykloalkoksykarbonylamino,

Z står for O,

og hvor det under betegnelsen alkyl-, alkanol-, alkoksy- eller alkylaminogruppen for radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ normalt skal forstås såvel rettkjedede som også forgrenede alkylgrupper, hvor "rettkjedede" alkylgrupper f.eks. kan bety radikaler som metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-heksyl og "forgrenede alkylgrupper" f.eks. kan bety radikaler som isopropyl eller tert-butyl og under "cykloalkyl" forstås radikaler som f.eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl,

der utover står betegnelsen "halogen" for fluor, klor, brom eller jod og betegnelsen "alkoksygruppe" betyr radikaler som f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, isopropoksy, isobutoksy eller pentoksy.

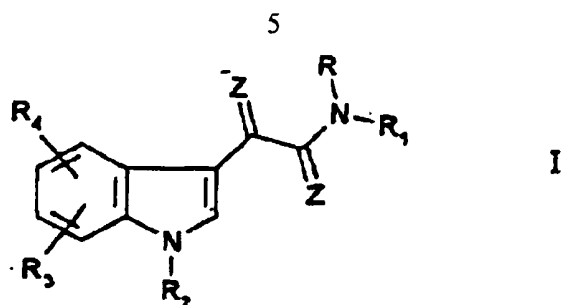
Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også forekomme som syreaddisjons-salter, f.eks. som saltet av mineralsyrer, som f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, saltet av organiske syrer, som f.eks. eddiksyre, melkesyre, malonsyre, maleinsyre, fumarsyre, glykonsyre, glukuronsyre, sitronsyre, embonsyre, metansulfonsyre, trifluoreddiksyre og ravsyre.

Såvel forbindelsene av formelen I som deres salter er biologisk aktive. Forbindelsene av formelen I kan administreres på fri form eller som salter av en fysiologisk godtagbare syre. Administreringen kan foretas peroralt, parenteralt, intravenøst, transdermalt eller inhalativt.

Ytterligere vedrører oppfinnelsen legemidler med et innhold av minst en av forbindelsene av formelen I eller deres salter med fysiologisk godtagbare uorganiske eller organiske syrer og eventuelt farmasøytiske anvendelige bærer- og/eller fortynnings- hhv. hjelpestoffer.

Som administreringsform egner seg f.eks. tabletter, dragerte tabletter, kapsler, løsninger hhv. ampuller, stikkpiller, plastrer, inhalativ anvendbare pulverfremstillinger, suspensjoner, kremer og salver.

Oppfinnelsen angår også anvendelsen av forbindelsene av formelen I eller et syreaddisjonssalt derav for fremstilling av et medikament



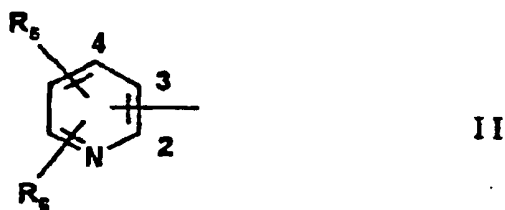
Formel I

hvor radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z har følgende betydning:

R er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl,
 hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med en
 fenyling, hvor denne fenyling selv kan være en eller flere ganger
 substituert med (C₁-C₆)-alkoksy,

R₁ kan bety en fenyling, som er substituert en eller flere ganger med halogen
 (C₁-C₆)-alkoksy, CN, CF₃, nitro eller (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,

eller et pyridin-skjelett av formelen II

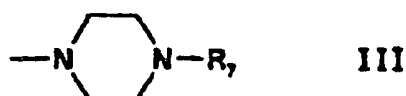


hvor pyridin-skjelettet valgfritt kan være bundet til ringkarbonatomene 2, 3 og 4
 og kan være substituert med substituentene R₅ og R₆, hvor radikalene R₅ og R₆
 kan være like eller forskjellige og har betydningen H, amino, hydroksy eller
 halogen,

R₁ kan ytterligere være kinolyl eventuelt substituert med (C₁-C₆)-alkyl,

R₁ kan videre være imidazolyl, eventuelt substituert med karboksy-C₁-C₆-alkyl,

ytterligere kan R_1 bety allylaminokarbonyl-2-metyl-prop-1-yl-gruppen,
 R og R_1 kan videre sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til, danne en
 piperazinring av formelen III,



der R_7 er en fenyling, som kan være en eller flere ganger substituert med (C_1 - C_6)-alkoksy, eller, nitro, en benzhydrylgruppe, en bis-p-fluor-
 10 benzyldrylgruppe eller en pyridylgruppe,

R_2 kan bety hydrogen eller en (C_1 - C_6)-alkyl-gruppe,
 hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med fenyl,
 som for sin del kan være en eller flere ganger substituert med halogen,
 15 trifluormetylgrupper eller benzyloksygrupper,
 ytterligere kan den for R_2 gjeldende (C_1 - C_6)-alkyl-gruppe være substituert med
 2-, 3- og 4-pyridyl-skjelettet,

ytterligere kan R_2 være en fenyl-karbonylrest, som kan være substituert en eller flere
 20 ganger med halogen,

R_3 og R_4 kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, hydroksy, (C_1 - C_6)-alkyl, (C_1 - C_6)-alkoksy, halogen og benzyloksy,

25 R_3 og R_4 kan ytterligere bety nitrogruppen, aminogruppen, (C_1 - C_3)-
 alkoksykarbonylamino, (C_1 - C_3)-alkoksykarbonylamino-(C_1 - C_3)-alkyl eller
 C_3 - C_7 -cykloalkoksykarbonylamino,

Z står for O,

30 og hvor det under betegnelsen alkyl-, alkanol-, alkoksy- eller alkylaminogruppen for
 radikalene R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 normalt skal forstås såvel rettkjedede som også
 forgrenede alkylgrupper, hvor "rettkjedede" alkylgrupper f.eks. kan bety radikaler som
 metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-heksyl og "forgrenede alkylgrupper" f.eks. kan

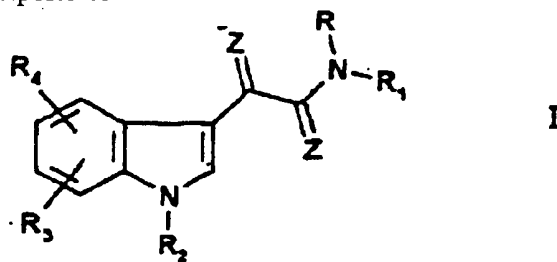
bety radikaler som isopropyl eller tert-butyl og under "cykloalkyl" forstås radikaler som f.eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl,

der utover står betegnelsen "halogen" for fluor, klor, brom eller jod og betegnelsen

5 "alkoksygruppe" betyr radikaler som f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, isopropoksy, isobutoksy eller pentoksy.

Videre angår oppfinnelsen et legemiddel, inneholdende minst en forbindelse av formelen I eller et syreaddisjonssalt derav, i tillegg til vanlige bære- og/eller

10 fortynnings- hhv. hjelpestoffer



Formel I

hvor radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z har følgende betydning:

15

R er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl,

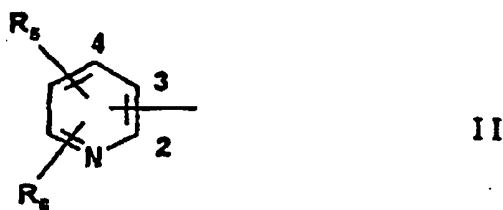
hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med en fenyling, hvor denne fenyling selv kan være en eller flere ganger substituert med (C₁-C₆)-alkoksy,

20

R₁ kan bety en fenyling, som er substituert en eller flere ganger med halogen (C₁-C₆)-alkoksy, CN, CF₃, nitro eller (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,

eller et pyridin-skjelett av formelen II

25



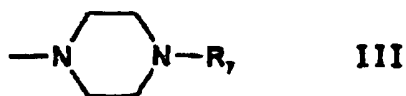
hvor pyridin-skjelettet valgfritt kan være bundet til ringkarbonatomene 2, 3 og 4 og kan være substituert med substituentene R_5 og R_6 , hvor radikalene R_5 og R_6 kan være like eller forskjellige og har betydningen H, amino, hydroksy eller halogen,

R_1 kan ytterligere være kinolyl eventuelt substituert med (C_1-C_6) -alkyl,

R_1 kan videre være imidazolyl, eventuelt substituert med karboksy- C_1-C_6 -alkyl,

ytterligere kan R_1 bety allylaminokarbonyl-2-metyl-prop-1-yl-gruppen,

R og R_1 kan videre sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til, danne en piperazinring av formelen III,



der R_7 er en fenyling, som kan være en eller flere ganger substituert med (C_1-C_6) -alkoksy, eller, nitro, en benzhydrylgruppe, en bis-p-fluor-benzylhydrylgruppe eller en pyridylgruppe,

R_2 kan bety hydrogen eller en (C_1-C_6) -alkyl-gruppe,

hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med fenyl, som for sin del kan være en eller flere ganger substituert med halogen, trifluormetylgrupper eller benzyloksygrupper,

ytterligere kan den for R_2 gjeldende (C_1-C_6) -alkyl-gruppe være substituert med 2-, 3- og 4-pyridyl-skjelettet,

ytterligere kan R_2 være en fenyl-karbonylrest, som kan være substituert en eller flere ganger med halogen,

R_3 og R_4 kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, hydroksy, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoksy, halogen og benzyloksy,

R_3 og R_4 kan ytterligere bety nitrogruppen, aminogruppen, (C_1-C_3) -alkoksykarbonylamino, (C_1-C_3) -alkoksykarbonylamino- (C_1-C_3) -alkyl eller C_3-C_7 -cykloalkoksykarbonylamino,

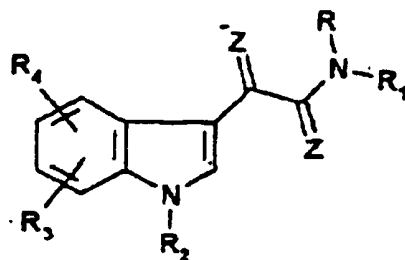
5 Z står for O,

og hvor det under betegnelsen alkyl-, alkanol-, alkoksy- eller alkylaminogruppen for radikalerne R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 normalt skal forstås såvel rettkjedede som også forgrenede alkylgrupper, hvor "rettkjedede" alkylgrupper f.eks. kan bety radikaler som metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-heksyl og "forgrenede alkylgrupper" f.eks. kan bety radikaler som isopropyl eller tert-butyl og under "cykloalkyl" forstås radikaler som f.eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl,

der utover står betegnelsen "halogen" for fluor, klor, brom eller jod og betegnelsen
15 "alkoksygruppe" betyr radikaler som f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, isopropoksy, isobutoksy eller pentoksy.

Videre angår oppfinnelsen anvendelse av forbindelsen av formel (I) alene eller i innbyrdes kombinasjon til fremstilling av et medikament med antiastmatisk,
20 antiallergisk og immunundertrykkende/immunmodulerende virkning ved transplantasjon og sykdommer som f.eks. psoriasis, reumatiske sykdommer og kronisk polyartrittisk.

Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte for fremstilling av legemiddel
25 kjennetegnet ved at man bearbeider en forbindelse av formel I eller et syre addisjonssalt derav med egnede farmasøytiske bærestoffer og/eller fortynningsmidler eller andre hjelpestoffer til farmasøytisk tilberedninger, eller bringer det på en egnet terapeutisk form



I

Formel I

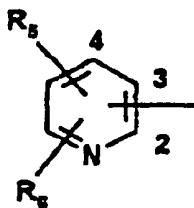
hvor radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z har følgende betydning:

R er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl,

hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med en fenyling, hvor denne fenyling selv kan være en eller flere ganger substituert med (C₁-C₆)-alkoksy,

R₁ kan bety en fenyling, som er substituert en eller flere ganger med halogen (C₁-C₆)-alkoksy, CN, CF₃, nitro eller (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,

eller et pyridin-skjelett av formelen II



II

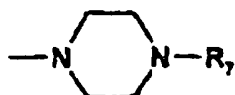
hvor pyridin-skjelettet valgfritt kan være bundet til ringkarbonatomene 2, 3 og 4 og kan være substituert med substituentene R₅ og R₆, hvor radikalene R₅ og R₆ kan være like eller forskjellige og har betydningen H, amino, hydroksey eller halogen,

R₁ kan ytterligere være kinolyl eventuelt substituert med (C₁-C₆)-alkyl,

R₁ kan videre være imidazolyl, eventuelt substituert med karboksy-C₁-C₆-alkyl,

ytterligere kan R₁ bety allylaminokarbonyl-2-metyl-prop-1-yl-gruppen,

R og R₁ kan videre sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til, danne en piperazinring av formelen III,



III

der R_7 er en fenyling, som kan være en eller flere ganger substituert med (C_1 - C_6)-alkoksy, eller, nitro, en benzhydrylgruppe, en bis-p-fluor-benzylhydrylgruppe eller en pyridylgruppe,

5 R_2 kan bety hydrogen eller en (C_1 - C_6)-alkyl-gruppe,
hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med fenyl,
som for sin del kan være en eller flere ganger substituert med halogen,
trifluormetylgrupper eller benzyloksygrupper,
10 ytterligere kan den for R_2 gjeldende (C_1 - C_6)-alkyl-gruppe være substituert med
2-, 3- og 4-pyridyl-skjelettet,

ytterligere kan R_2 være en fenyl-karbonylrest, som kan være substituert en eller flere
ganger med halogen,

15 R_3 og R_4 kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, hydroksy, (C_1 - C_6)-alkyl, (C_1 - C_6)-alkoksy, halogen og benzyloksy,

R_3 og R_4 kan ytterligere bety nitrogruppen, aminogruppen, (C_1 - C_3)-
20 alkoksykarbonylamino, (C_1 - C_3)-alkoksykarbonylamino-(C_1 - C_3)-alkyl eller
 C_3 - C_7 -cykloalkoksykarbonylamino,

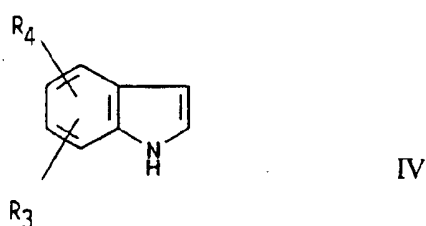
Z står for O,

25 og hvor det under betegnelsen alkyl-, alkanol-, alkoksy- eller alkylaminogruppen for
radikalene R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 normalt skal forstås såvel rettkjedede som også
forgrenede alkylgrupper, hvor "rettkjedede" alkylgrupper f.eks. kan bety radikaler som
metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-heksyl og "forgrenede alkylgrupper" f.eks. kan
bety radikaler som isopropyl eller tert-butyl og under "cykloalkyl" forstås radikaler som
30 f.eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl,

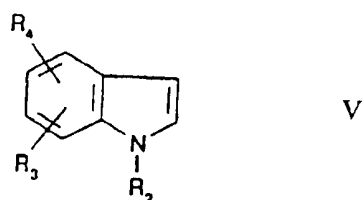
der utover står betegnelsen "halogen" for fluor, klor, brom eller jod og betegnelsen
"alkoksygruppe" betyr radikaler som f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, butoksy,
isopropoksy, isobutoksy eller pentoksy.

Ytterligere angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av N-substituerte indol-3-glyoksylamider av formel I hvor R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z her den nevnte betydning, kjennetegnet ved at man til

- 5 a) et indolderivat av formelen IV



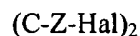
- 10 der R₃ og R₄ har den nevnte betydning i et protisk eller dipolar aprotisk eller upolar organisk løsemiddel tilsetter en suspendert base, omsetter med en reaktiv forbindelse, som bærer R₂ radikalet og hvor R₂ har den nevnte betydning, 1-indol-derivatet av formelen V



15

hvor R₂, R₃ og R₄ har den nevnte betydning, i et aprotisk eller upolert organisk løsemiddel omsettes med en reaktiv forbindelse av formelen VI

20



VI

hvor Z har betydningen oksygen og Hal er et halogen fluor, klor, brom eller jod, og deretter omsetter med en primær eller sekundær amin av formelen VII

25



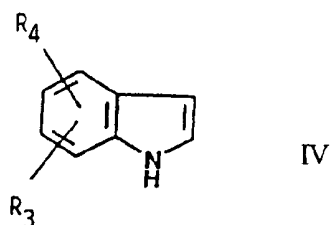
VII

13

hvor R og R₁ har den nevnte betydning, i et aprotisk eller dipolart aprotisk løsemiddel og isolerer den ønskede forbindelse av formelen I,

eller

b) et indolderivat av formelen IV



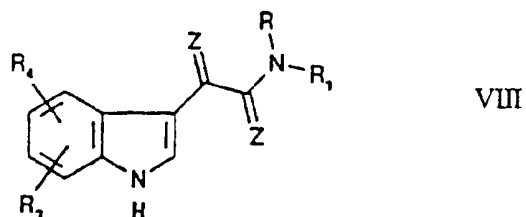
hvor R₃ og R₄ har den nevnte betydning, i et aprotisk eller upolert løsemiddel omsettes med en reaktiv forbindelse av formelen VI



hvor Z har betydningen oksygen og Hal betyr et halogen fluor, klor, brom eller jod, og deretter i et aprotisk eller dipolart aprotisk løsemiddel omsettes med en primær eller sekundær amin av formelen VII



hvor R og R₁ har den nevnte betydning, og deretter omsettes det 3-indolderivat av formelen VIII,



hvor R, R₁, R₃, R₄ og Z har den nevnte betydning, i et protisk, dipolar aprotisk eller upolart organisk løsemiddel under tilstedeværelse av en suspendert base med en reaktiv forbindelse, som bærer radikalet R₂ og hvor R₂ har den nevnte betydning, og isolerer den ønskede forbindelse av formelen I.

5

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse utviser gode antiastmatiske, antiallergiske og immunundertrykkende/immunmodulerende virkning, f.eks. ved transplantasjon og sykdommer som psoriasis, reumatiske sykdommer og kronisk polyartritt, i de følgende farmakologiske modeller:

10

Hemming av "late phase" - Eosinofili i BAL'en 24 timer etter allergen-utfordring av marsvin

- 15 Mannlige marsvin (200 - 250 g, Dunkin Hartley Shoe) ble subkutan aktivt sensibilisert med ovalbumin (10 µg ovalbumin + 1 mg Al(OH)₃) og 2 uker senere behandlet igjen. En uke etter denne gjenbehandling med ovalbumin ble dyrene utsatt for en inhalativ utfordring med ovalbumin (0,5% løsning) i 20 - 30 sekunder. 24 timere senere ble dyrene drept ved hjelp av en overdose uretan, tømt for blod og gjennomført en
- 20 bronkoalveolær utskylning (BAL) med 2 x 5 ml 0,9% fysiologisk kokesaltløsning.

Utskyllingsvæsken ble oppsamlet og sentrifugert i 10 minutter ved 400 g, pelleten suspendert i 1 ml 0,9% fysiologisk kokesaltløsning. Eosinofiliene ble etter farging med "Becton Dickinson Testkit" nr. 5877 talt mikroskopisk i et "Neubauer"-kammer. Denne

25 testkit inneholder floxin B som selektivt fargestoff for eosinofil. Herved ble for hvert dyr eosinofilene i BAL'en talt og uttrykt som eosinofile (millioner/dyr). For hver gruppe ble der bestemt middelerdi og standardavvikelse. Den prosentuelle hemning av eosinofilene i hver gruppe behandlet med testsubstansene ble beregnet etter følgende formel:

30

$$(A - B) - (B - C) / (A - C) \times 100 = \% \text{ hemming}$$

derved tilsvarende A-eosinofiler den ubehandlede utfordringsgruppe, B-eosinofiler den behandlede gruppe og C-eosinofiler den utfordrede kontrollgruppe.

35

Dyrene ble for å hindre eksitus behandlet 2 timer før allergen-utfordringen med en histamino H₁-antagonist (azelastin; 0,01 mg/kg p.o.). Administreringen av

testsubstansene eller vehikelet foregikk 4 timer etter allergenutfordringen. Den prosentuelle hemming av eosinofilen i BAL'en ble beregnet på grupper av 6-10 dyr.

Tabell: Hemming av "late phase" - eosinofil 24 timer etter allergenutfordring på marsvin

Substans	Dose (mg/kg)	Administrering	n	% hemming
Cyklosporin A	5	i.p. + 4h	17	50,0
	10	i.p. + 4h	11	47,0
	30	p.o. + 4h	10	68,8
Ifølge eksempel 1	5	i.p. + 4h	10	27,8
	10	i.p. + 4h	10	55,4
	30	p.o. + 4h	9	56,1

10 Analyse til bestemmelse av peptidylprolylisomerase (PPIase)-aktiviteten og hemmingen

PPIase-aktiviteten av cyklofilinen ble enzymatisk målt etter Fischer et al. (1984). Etter isomerisasjonen av substratet ved peptidylprolylisomerasen, er denne tilgjengelig for chymotrypsin, som spalter kromofor p-nitroanilinen. Til bestemmelse av hemmingen av PPIase-aktiviteten ved hjelp av substansen ble der anvendt rekombinert humant Cyp B. Interaksjonen mellom Cyp B'en og en potensiell inhibitor ble gjennomført på følgende måte:

20 En bestemt konsentrasjon av rengjort Cyp B ble inkubert med 1 μ m substans i 15 min. PPIase-reaksjonen ble startet ved tilførselen av substratløsningen til reaksjonsblandingen, som inneholdt på HEPES-buffer, chymotrypsin og ytterligere test- eller kontrollprøver. Under disse betingelsene ble der oppnådd et kinetisk første ordens reaksjon med en konstant $K_{\text{observeret}} = K_0 + K_{\text{enz}}$, for K_0 er spontanisomerisasjonen og

25 K_{enz} er hastigheten av isomerisasjonen av PPIase-aktiviteten. Extinksjonsverdiene, som tilsvarer mengden av de spaltede kromoforer, ble målt med et Beckman DU 70 spektrofotometer ved en konstant reaksjonstemperatur på 10°C. Den observerte restaktivitet under tilstedeværelse av forskjellige substanser ble sammenlignet med den kun med løsemiddel behandlede cyklofelin. Resultatene ble angitt i % restaktivitet.

Cyklosporin A (CsA) ble anvendt som referanseforbindelse. Ytterligere ble hemmingen av PPIase-aktiviteten kontrollert ved SDS-PAGE.

Kolorimetriske analyser (basert på MTT-testen) til ikke-radioaktive kvantifisering av celledelingen og overlevelsesevnen

MTT blir anvendt til den kvantitative bestemmelse av celledelingen og aktiveringen, f.eks. ved reaksjonen på vekstfaktorer og cytokin som IL-2 og IL-4 så vel som til kvantifiseringen av den anticelledelende eller toksiske virkningen.

Analysen er basert på spaltningen av gult tetrazoliumsalt MTT til purpurrødt formazankrystaller ved metabolisk celleaktivitet.

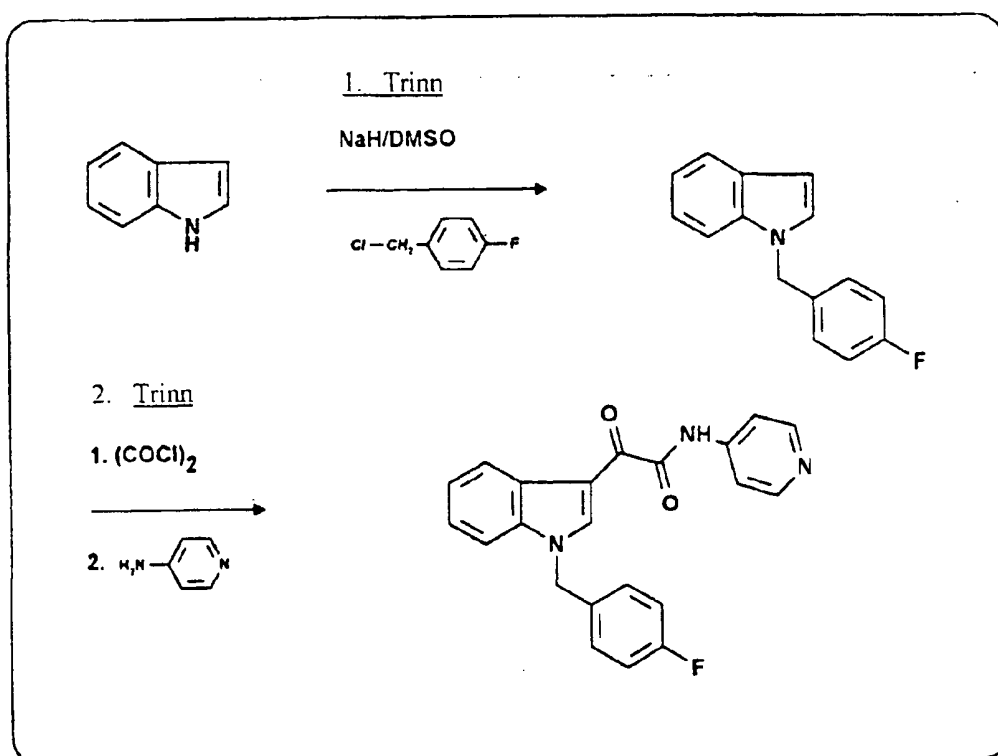
Cellene dyrket på en 96 brønn-vevskulturplate, ble inkubert med en gul MTT-løsning i omkring 4 timer. Etter denne inkubasjonstid dannede der seg purpurrøde formazansaltkrystaller. Disse saltkrystaller er uløselig i vandige løsninger, men kan bli løst ved tilsetning av løsningsformidler og ved inkubasjon av platene natten over. Det løste formazanprodukt blir kvantifisert spektrofotometrisk ved anvendelse av en "ELISA-Readers". En økning av antallet av levende celler medførte en økning av den totale metabolske aktivitet i prøven. Denne økning korrollerer direkte med mengden av dannede purpurrøde formazankrystaller, som måles ved absorpsjonen.

Substans	Hemming av PPIase-aktivitet (%)	Hemming av CD3- indus. IL-2- produksjon (%)			Hemming av lymfoproliferasjon (%)		
Konsentrasjon (µm)		0,1	1	10	0,1	1	10
Ifølge eksempel 1	80-100	34	72	95	18	39	61
Cyklosporin A	80-100	56	82	94	8	7	11

Fremgangsmåtene til fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blir beskrevet i de følgende reaksjonsskjemaer 1 og 2, såvel som i den generelle beskrivelse. Alle forbindelser kan fremstilles som beskrevet eller analogt.

Forbindelsene av den allmene formelen I er oppnåelig ifølge det følgende skjema 1, illustrert ved oppbygningen av forbindelsen i eksempel 1:

Skjema 1



- 5 **Generell beskrivelse av fremstillingen av forbindelsene med den generelle formelen**
I følge skjema 1:

1. Trinn:

- 10 Indol-derivatet, som kan være usubstituert eller på C-2 eller i fenylskelettet en gang
 eller flere ganger substituert, oppløses i en protisk, dipolar aprotisk eller upolar organisk
 løsemiddel, som f.eks. isopropanol, tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, dimetyl-
 formamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, dioksan, toluol eller metylenklorid og
 tilsettes dråpevis til en i en trehalskolbe under N_2 -atmosfære forberedt molar eller
 15 overskuddssuspensjon av en base, som f.eks. natriumhydrid, pulverisert
 kaliumhydroksid, kalium-tert.-butylat, dimetylaminopyridin eller natriumamid i et egnet
 løsemiddel. Således tilsetter man f.eks. det ønskede alkyl-, aralkyl- hhv. heteroaralkyl-

- halogenid eventuelt under tilsetning av en katalysator, som f.eks. kobber, og lar den etterreagere en tid, f.eks. 30 minutter til 12 timer, og holder temperaturen innenfor området fra 0°C til 120°C, fortrinnsvis mellom 30°C til 80°C, spesielt mellom 50°C og 65°C. Etter avslutningen av reaksjonen blir reaksjonsblandingen tilsatt til vann,
- 5 løsnings ekstraheres f.eks. med dietyleter, diklormetan, kloroform, metyl-tert.-butyleter eller tetrahydrofuran og den i ethvert tilfelle oppnådde organiske fase tørkes med vannfritt natriumsulfat. Man forminsker den organiske fase ved inndamping under vakuum, krystalliserer den tilbakeblivende rest ved strykning eller renser den oljelignende rest ved omkrystallisasjon, destillasjon eller ved søyle- hhv. flash
- 10 kromatografi på silikagel eller aluminiumoksid. Som eluent tjener f.eks. en blanding av diklormetan og dietyleter i forholdet 8:2 (volum/volum) eller en blanding av diklormetan og etanol i forholdet 9:1 (volum/volum).

2. Trinn

- 15 Det etter den ovenfor anførte oppskrift for 1. trinn oppnådde N-substituerte indol blir oppløst under nitrogenatmosfære i et aprotisk eller upolart organisk løsemiddel, som f.eks. dietyleter, metyl-tert.-butyleter, tetrahydrofuran, dioksan, toluen, xylen, metylenklorid eller kloroform og tilsettes til en under nitrogenatmosfære fremstilt
- 20 løsning av en enkel molar til 60-% overskytende mengde oksalyklorid i et aprotisk eller upolart løsemiddel, som f.eks. i dietyleter, metyl-tert.-butyleter, tetrahydrofuran, dioksan, toluen, xylen, metylenklorid eller kloroform, hvorved temperaturen holdes mellom -5°C og 20°C. Man oppvarmer deretter reaksjonsløsningen til en temperatur mellom 10°C og 130°C, fortrinnsvis mellom 20°C og 80°C, spesielt mellom 30°C og
- 25 50°C i et tidsrom fra 30 minutter til 5 timer og fordamper etterfølgende løsemidlet. Den tilbakeblivende rest av det på denne måte dannede indolyl-3-glyoksylsyreklorid blir løst i et aprotisk løsemiddel som f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, dietyleter, toluen eller også i et dipolart aprotisk løsemiddel, som f.eks. dimetylformamid, dimetylacetamid eller dimetyl-sulfoksid, kjøles til en temperatur mellom 10°C og -15°C, fortrinnsvis mellom
- 30 -5°C og 0°C, og omsettes under tilstedeværelse av en syrefanger med en løsning av den primære eller sekundære amin i et fortynningsmiddel.

- Som fortynningsmiddel kommer de ovenfor til løsning av indolyl-3-glyoksylsyreklorider anvendte løsemidler på tale. Som syrefanger finner trietylamin, pyridin,
- 35 dimetylamino-pyridin, bas. ionebyttere, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, pulverisert kaliumhydroksid så vel som overskuddet til reaksjonen tilsatt, primært eller sekundært amin anvendelse. Reaksjonen finner sted ved en temperatur fra 0°C til 100°C,

- fortrinnsvis ved 20-80°C spesielt mellom 40°C og 60°C. Etter en 1 til 3 timers reaksjonstid og 24 timers opphold ved romtemperatur blir hydrokloridet fra syrefangeren filtrert, filtratet inndampes under vakuum og resten omkrystalliseres i et organisk løsemiddel eller renses ved søylekromatografi over silikagel eller
- 5 aluminiumoksid. Som eluent finner f.eks. en blanding av diklormetan og etanol (95:5, volum/volum) anvendelse.

Utførselseksempel

- 10 Ifølge denne allmene oppskrift på trinnene 1 og 2, som ligger til grunn for synteseskjemaet, ble følgende forbindelser syntetisert, som ved angivelsen av den i ethvert tilfelle gjeldende kjemiske betegnelse fremgår av den etterfølgende oversikten. I den etterfølgende tabell 1 vises de av den allmene formelen 1 og substituentene R₁-R₄ og Z dannede strukturer av disse forbindelser og smeltepunktene deres:

15

Eksempel 1

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoksylamid

- 20 1. Trinn

1-(4-fluorbenzyl)-indol

- Til en blanding av 2,64 g natriumhydrid (0,11 mol, mineraloljesuspensjon) i 100 ml
- 25 dimetylsulfoksid blir det tilsett en løsning av 11,72 g (0,1 mol) indol i 50 ml dimetylsulfoksid. Man oppvarmer 1,5 timer til 60°C, lar det deretter kjøle og tildrypper 15,9 g (0,11 mol) 4-fluorbenzylklorid. Løsningen oppvarmes til 60°C, får lov å stå natten over og helles under omrøring i 400 ml vann. Man ekstraherer flere ganger med tilsammen 150 ml metylenklorid, tørker den organiske fase med vannfritt natriumsulfat,
- 30 filtrerer og inndamper filtratet under vakuum. Resten blir destillert i høy vakuum: 21,0 g (96% av det teoretisk mulige).
- Kokepunkt (0,5 mm): 140°C.

2. TrinnN-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoksylamid

- 5 Til en løsning av 2,25 ml oksalyklorid i 25 ml eter ble det dråpevis tilsatt ved 0°C og under N₂ en løsning av 4,75 g (21,1 mmol) 1-(4-fluorbenzyl)-indol i 25 ml eter. Man oppvarmer i 2 timer med tilbaketiløp og fordampes etterfølgende løsemidlet. Deretter ble der til resten tilsatt 50 ml tetrahydrofuran, løsningen ble kjølt ned til -5°C og dråpevis omsatt med en løsning av 4,66 g (49,5 mmol) 4-aminpyridin i 200 ml THF. Man
- 10 oppvarmer i 3 timer med tilbaketiløp og lar det stå ved romtemperatur natten over. 4-aminopyridinhydrokloriden blir suget opp, bunnfallet vasket med THF, filtratet inndampet under vakuum og resten omkrystallisert i eddikester.

Utbytte: 7,09 g (90% av det teoretisk mulige)

15

Smeltepunkt: 225-226°C

Elementæranalyse:

20 **Beregnet** C 70,77 H 4,32 N 11,25

Funnet C 71,09 H 4,36 N 11,26

25 **Eksempel 2** N-(pyridin-4-yl)-(1-metyl-indol-3-yl)glyoksylamid

Eksempel 3 N-(pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoksylamid

Eksempel 4 N-(pyridin-3-yl)-(1-benzylindol-3-yl)glyoksylamid

30

Eksempel 5 N-(pyridin-3-yl)-[1-(2-klorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

Eksempel 6 N-(4-fluorfenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

35 **Eksempel 7** N-(4-nitrofenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

Eksempel 8 N-(2-klorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

Eksempel 9 N-(pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoksylamid

Eksempel 10 N-(pyridin-4-yl)-[1-(3-pyridylmetyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

5

Eksempel 11 N-(4-fluorfenyl)-[1-(2-pyridylmetyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

Eksempel 12 N-(4-fluorfenyl)-[1-(3-pyridylmetyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

10 Eksempel 13 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-klorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

Eksempel 14 N-(pyridin-4-yl)-[1-(2-klorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

Eksempel 15 N-(pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

15

Eksempel 16 N-(pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmetyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

Eksempel 17 (4-fenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

20 Eksempel 18 N-(pyridin-2-yl)-(1-benzyl-indol-3-yl)-glyoksylamid

Eksempel 19 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-etoksykarbonylamino-indol-3-yl]-
glyoksylamid

25 Eksempel 20 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-etoksykarbonylamino-indol-3-yl]-
glyoksylamid

Eksempel 21 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-etoksykarbonylamino-indol-3-yl]-
glyoksylamid

30

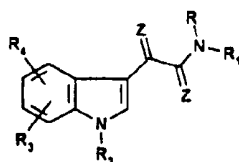
Eksempel 22 4-(pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-
glyoksylamid

Eksempel 23 N-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-N-(allylaminokarbonyl-2-meytyl-prop-1-yl)-
35 [1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

Eksempel 24 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-metoksy-indol-3-yl]-glyoksylamid

Eksempel 25 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroksy-indol-3-yl]-glyoksylamid

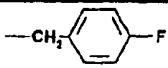
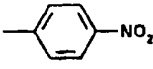
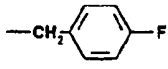
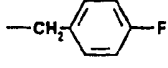
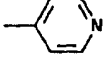
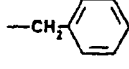
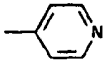
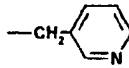
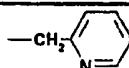
Eksempel 26 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-etoksykarbonylamino-metyl-indol-
3-yl]-glyoksylamid



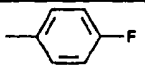
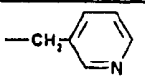
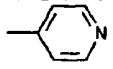
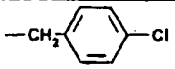
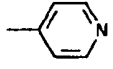
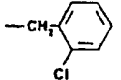
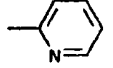
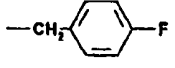
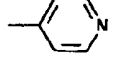
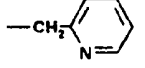
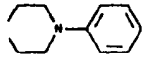
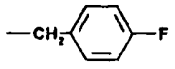
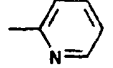
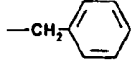
Formel I

Eksempel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Smeltep.
Eks. 1	H			H	H	O	225-6°C
Eks. 2	H		CH ₃	H	H	O	176°C
Eks. 3	H			H	H	O	173°C
Eks. 4	H			H	H	O	140°C
Eks. 5	H			H	H	O	185°C

Tabell 1: Nye indolylglyoksyldamider ifølge reaksjonsskjema 1

Eksempel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Smeltep.
Eks. 6	H			H	H	O	199°C
Eks. 7	H			H	H	O	>250°C
Eks. 8	H			H	H	O	149°C
Eks. 9	H			H	H	O	178-180°C
Eks. 10	H			H	H	O	179°C
Eks. 11	H			H	H	O	132°C

Tabell 1: Nye indolylglykoxylamider ifølge reaktionsskjema 1

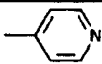
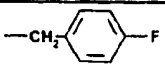
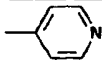
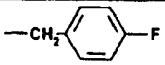
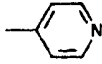
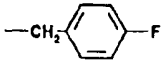
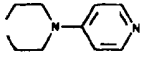
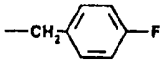
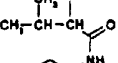
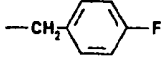
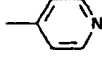
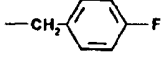
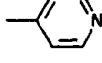
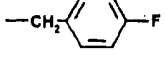
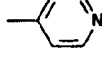
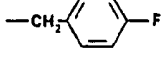
Eksempel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Smeltep.
Eks. 12	H			H	H	O	144°C
Eks. 13	H			H	H	O	234°C
Eks. 14	H			H	H	O	184°C
Eks. 15	H			H	H	O	141°C
Eks. 16	H			H	H	O	202°C
Eks. 17	R+R ₁ tilsam.			H	H	O	115°C
Eks. 18	H			H	H	O	112-3°C

Tabell 1: Nye indolyglykoxylamider ifølge reaksjonsskjema 1

5

10

15

Eksempel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Smeltep.
Eks. 19	H			8-NHCOOEt	H	O	>250°C
Eks. 20	H			5-NHCOOEt	H	O	183°C
Eks. 21	H			8-NHCOO- 	H	O	Olje
Eks. 22	R+R ₁ tilsam.			H	H	O	160-62°C
Eks. 23				H	H	O	139-141°C
Eks. 24	H			8-OCH ₃	H	O	188°C
Eks. 25	H			8-OH	H	O	>250°C
Eks. 26	H			5-CH ₂ -NHCOOEt	H	O	175-176°C

Tabell 1: Nye indolylglyksylamider ifølge reaksjonsskiema 1

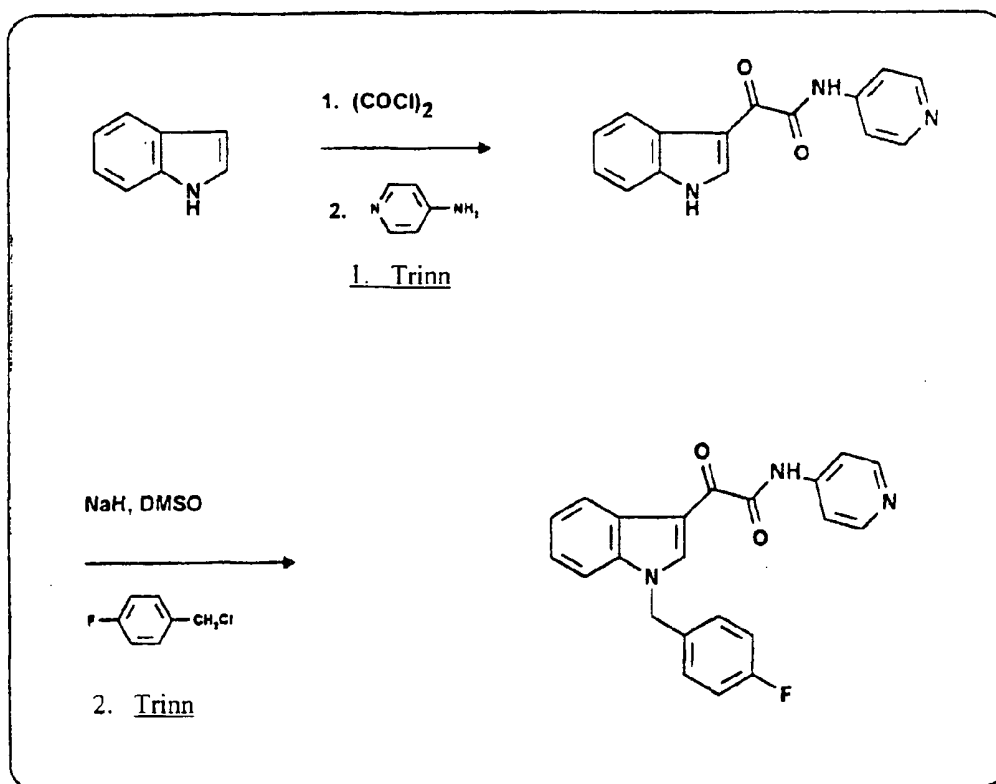
Utgangstrinn til de etter synteseskjema 1 fremstilte forbindelser av den allmene formel 1 som fremgår av tabell 1.

- 5 Alle utgangsmaterialene til syntesesluttrinnene i eksempel 1 til 22 og 24 til 26 er alle tilgjengelig i handelen.

Ytterligere er forbindelsene av den allmene formelen I også oppnåelig ved synteseveien fra skjema 2, illustrert ved oppbygningen av forbindelsen eksempel 27:

10

Skjema 2



Generell oppskrift til fremstillingen av forbindelsene med den allmene formel 1 ifølge skjema 2

1. Trinn:

5

Til en løsning fremstilt under nitrogenatmosfære av en en-molar opptil 60%
overskuddsmengde oksalyklorid i et aprotisk eller upolart løsemiddel, som f.eks. i
dietyleter, metyl-tert-butyleter, tetrahydrofuran, dioksan eller også diklormetan, blir der
ved en temperatur mellom -5°C og +5°C dråpevis tilsatt et i løsemiddel, som f.eks. de
10 ovenfor anførte til oksalyklorid, oppløst indol-derivat, som kan være usubstituerte eller
substituert på C-2 hhv. i fenytringen. Man oppvarmer deretter reaksjonsløsningen for 1
til 5 timer til en temperatur mellom 10°C og 120°C, fortrinnsvis eller mellom 20°C og
10°C, spesielt mellom 30°C og 60°C og løsemidlet fordampes deretter. Den
tilbakeværende rest av (indol-3-yl) glykoksylsyreklorid blir oppløst hhv. suspendert i et
15 aprotisk løsemiddel, som f.eks. tetrahydrofuran, dioksan, dietyleter, toluen eller også i et
dipolert aprotisk løsemiddel, som f.eks. dimetylformamid, dimetylacetamid eller
dimetylsulfoksid, kjøles til en temperatur mellom -10°C og +10°C, fortrinnsvis fra -5°C
til 0°C og omsettes under tilstedeværelse av en syrefanger med en løsning av de primære
eller sekundære amin i et fortynningsmiddel. Som fortynningsmiddel kommer de til
20 oppløsning av "indolyl-3-glykoksylsyrekloridet" anvendte løsemidler på tale. Som
syrefanger finner trietylamin, pyridin, dimetylaminpyridin, bas. ionbyttere,
natriumkarbonat, kaliumkarbonat, pulverisert kaliumhydroksid så vel som overskudd av
til reaksjonen anvendt primær eller sekundær amin anvendelse. Reaksjonen finner sted
ved en temperatur fra 0°C til 120°C, fortrinnsvis ved 20-80°C, spesielt mellom 40°C og
25 60°C. Etter 1-4 timer reaksjonstid og 24 timers opphold ved romtemperatur blir der
filtrert, bunnfallet vaskes med vann, og tørkes under vakuum etter avsuging av væsken.
Man renser den ønskede forbindelse ved omkrystallisasjon i et organisk løsemiddel eller
ved søylekromatografi på silikagel eller aluminiumoksid. Som eluent finner f.eks. en
blanding av diklormetan og etanol (10:1, volum/volum) anvendelse.

30

2. Trinn

Det etter den ovenfor anførte oppskrift til 1. trinn oppnådde "indol-3-yl-glykoksylamid"
blir oppløst i et protisk, dipolar aprotisk eller upolert organisk løsemiddel, som f.eks. i
35 isopropanol, tetrahydrofuran, dimetylsulfoksid, dimetylformamid, dimetylacetamid, N-
metylpyrrolidon, dioksan, toluen eller metylenklorid og tilsettes dråpevis til en i en
trehalskolbe under N₂-atmosfære fremstilt molar eller i overskudd anvendt suspensjon

av en base, som f.eks. natriumhydrid, pulverisert kaliumhydroksid, kalium-tert-butylat, dimetylamino-pyridin eller natriumamid i et egnet løsemiddel. Deretter tilsetter man det ønskede alkyl-, aralkyl- hhv. heteroaralkylhalogenid enten ufortynnet eller i et fortynningsmiddel, som f.eks. også ble anvendt til oppløsning "indol-3-yl-glyoksylamidet", eventuelt under tilsetning av en katalysator, som f.eks. koppar, og lar det reagere en tid, f.eks. 30 minutter til 12 timer, og holder temperaturen innenfor området mellom 0°C og 120°C, fortrinnsvis mellom 30°C og 80°C, spesielt mellom 50 og 70°C. Etter avskyllingen av reaksjonen blir reaksjonsblandingen ført over i vann, løsningen ekstraheres f.eks. med dietyleter, diklormetan, kloroform, metyl-tert.-butyleter, tetrahydrofuran hhv. n-butanol, og den i ethvert tilfelle oppnådde organiske fase tørkes med vannfritt natriumsulfat.

Man inndamper den organiske fase under vakuum, krystalliserer den tilbakeblivende rest ved strykning hhv. renser den oljelignende rest ved destillasjon eller ved søyle- hhv. Flash kromatografi på silikagel eller aluminiumoksid. Som eluent tjener f.eks. en blanding av metylenklorid og dietyleter i forholdet 8:2 (volum/volum) eller en blanding av metylenklorid og etanol i forholdet 9:1 (volum/volum).

Utførelses eksempel

Ifølge denne allmene oppskrift for trinnene 1 og 2, til hvilke synteseskjemaet 2 ligger til grunn, ble der syntetisert forbindelser, som også allerede ifølge synteseforløpet etter reaksjonsskjemaet 1 ble fremstilt og som fremgår av tabell 1. Forstadiene i henhold hertil til disse forbindelser fremgår av tabell 2.

Eksempel 27

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoksylamid
(Sluttrinn, identisk med eksempel 1)

1. Trinn

N-(pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoksylamid

Til en løsning av 9 ml oksalyklorid i 100 ml vannfritt eter blir der tildryppet ved 0°C en løsning av 10 g (85,3 mmol) indol i 100 ml eter. Man holder blandingen i 3 timer med tilbakeblanding. Deretter tildryppes ved -5°C en suspensjon av 12 g (127,9 mmol) 4-

aminopyridin i 500 ml tetrahydrofuran, reaksjonsblandingen oppvarmes under omrøring i 3 timer til tilbakeløpstemperatur og står natten over ved romtemperatur. Man filtrerer, behandler bunnfallet med vann og renser den tørkede forbindelse over en silikagelsøyle (silikagel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) under anvendelse av eluenten
 5 metylenklorid/etanol (10:1, volum/volum).

Utbytte: 9,8 g (43,3% av det teoretisk mulige)

Smeltepunkt: fra 250°C

10

2. Trinn:

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]glyoksylamid

15 Den etter 1. trinn oppnådde N-(pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)glyoksylamid omsettes ifølge "benzyleringsoppskriften" (side 13) med 4-fluorbenzylklorid og den oppnådde forbindelse isoleres.

Utbytte: 41% av det teoretisk mulige

20

Smeltepunkt: 224-225°C

Elementæranalyse:

25 Beregnet C 70,77 H 4,32 N 11,25

Funnet C 70,98 H 4,40 N 11,49

30 Eksempel 28 N-(4-nitrofenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid
(sluttrinn, identisk med eksempel 7)

Eksempel 29 N-(4-fluorfenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid
(sluttrinn, identisk med eksempel 6)

35

Eksempel 30 N-(pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid
(sluttrinn, identisk med eksempel 3)

Ifølge det foreliggende skjema 2 ble de følgende starttrinn (1. trinn av reaksjonsskjema 2, tabell 2) oppnådd.

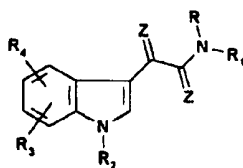
5 Eksempel 31 N-(pyridin-4-yl)-(indol-3-yl)-glyoksylamid

Eksempel 32 N-(4-nitrofenyl)-(indol-3-yl)-glyoksylamid

Eksempel 33 N-(4-fluorfenyl)-(indol-3-yl)-glyoksylamid

10

Eksempel 34 N-(pyridin-3-yl)-(indol-3-yl)-glyoksylamid



Formel I

Eksempel	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Z	Smeltep.
Eks. 31	H		H	H	H	O	>250°C
Eks. 32	H		H	H	H	O	>250°C
Eks. 33	H		H	H	H	O	233-5°C
Eks. 34	H		H	H	H	O	235°C

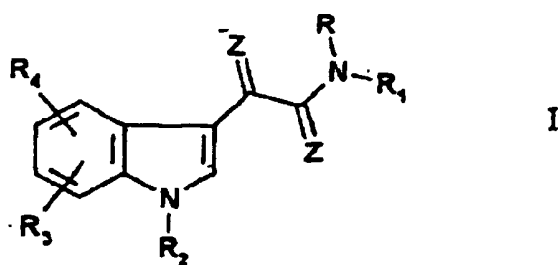
15

Tabell 2: Nye indolylglyoksylamider ifølge reaksjonsskjema 2

P a t e n t k r a v

1.

N-substituerte indol-3-glyoksylamider, k a r a k t e r i s e r t
 5 v e d formel I



I

Formel I

10

så vel som syreaddisjonssaltene deres,
 hvor radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z har følgende betydning:

R er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl,

15

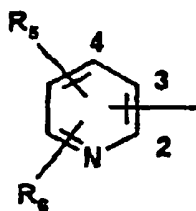
hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med en
 fenyling, hvor denne fenyling selv kan være en eller flere ganger
 substituert med (C₁-C₆)-alkoksy,

R₁ kan bety en fenyling, som er substituert en eller flere ganger med halogen

20

(C₁-C₆)-alkoksy, CN, CF₃, nitro eller (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,

eller et pyridin-skjelett av formelen II



II

25

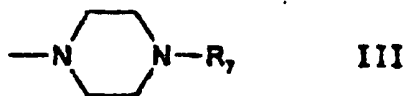
hvor pyridin-skjelettet valgfritt kan være bundet til ringkarbonatomene 2, 3 og 4 og kan være substituert med substituentene R_5 og R_6 , hvor radikalene R_5 og R_6 kan være like eller forskjellige og har betydningen H, amino, hydroksy eller halogen,

R_1 kan ytterligere være kinolyl eventuelt substituert med (C_1-C_6) -alkyl,

R_1 kan videre være imidazolyl, eventuelt substituert med karboksy- C_1-C_6 -alkyl,

ytterligere kan R_1 bety allylaminokarbonyl-2-metyl-prop-1-yl-gruppen,

R og R_1 kan videre sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til, danne en piperazinring av formelen III,



der R_7 er en fenyling, som kan være en eller flere ganger substituert med (C_1-C_6) -alkoksy, eller, nitro, en benzhydrylgruppe, en bis-p-fluor-benzylhydrylgruppe eller en pyridylgruppe,

R_2 kan bety en (C_1-C_6) -alkyl-gruppe,

hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med fenyl, som for sin del kan være en eller flere ganger substituert med halogen, trifluormetylgrupper eller benzyloksygrupper,

ytterligere kan den for R_2 gjeldende (C_1-C_6) -alkyl-gruppe være substituert med 2-, 3- og 4-pyridyl-skjelettet,

ytterligere kan R_2 være en fenyl-karbonylrest, som kan være substituert en eller flere ganger med halogen,

R_3 og R_4 kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, hydroksy, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoksy, halogen og benzyloksy,

R_3 og R_4 kan ytterligere bety nitrogruppen, aminogruppen, (C_1-C_3) -

alkoksykarbonylamino, (C_1-C_3) -alkoksykarbonylamino- (C_1-C_3) -alkyl eller

C₃-C₇-cykloalkoksykarbonylamino,

Z står for O,

- 5 og hvor det under betegnelsen alkyl-, alkanol-, alkoksy- eller alkylaminogruppen for radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ normalt skal forstås såvel rettkjededede som også forgrenede alkylgrupper, hvor "rettkjededede" alkylgrupper f.eks. kan bety radikaler som metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-heksyl og "forgrenede alkylgrupper" f.eks. kan bety radikaler som isopropyl eller tert-butyl og under "cykloalkyl" forstås radikaler som
10 f.eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl,

der utover står betegnelsen "halogen" for fluor, klor, brom eller jod og betegnelsen "alkoksygruppe" betyr radikaler som f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, isopropoksy, isobutoksy eller pentoksy.

15

2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d å være

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

20

N-(pyridin-4-yl)-(1-metyl-indol-3-yl)-glyoksylamid

N-(pyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

25 N-(pyridin-3-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoksylamid

N-(pyridin-3-yl)-[1-(2-klorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(4-fluorfenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

30

N-(4-nitrofenyl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(2-klorpyridin-3-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

35 N-(pyridin-4-yl)-(1-benzylindol-3-yl)-glyoksylamid

N-(pyridin-4-yl)-[1-(3-pyridylmetyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(4-fluorfenyl)-[1-(2-pyridylmetyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(4-fluorfenyl)-[1-(3-pyridylmetyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

5

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-klorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(pyridin-4-yl)-[1-(2-klorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

10 N-(pyridin-2-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(pyridin-4-yl)-[1-(2-pyridylmetyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(4-fenyl-piperazin-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

15

N-(pyridin-2-yl)-(1-benzyl-indol-3-yl)-glyoksylamid

4-(pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

20 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-etoksykarbonylamino-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-etoksykarbonylamino-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-6-cyklopentyloksykarbonylamino-indol-3-yl]-
25 glyoksylamid

N-(3,4,5-trimetoksybenzyl)-N-(allylaminokarbonyl-2-metyl-prop-1-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid

30 N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-metoksy-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hidroksy-indol-3-yl]-glyoksylamid

N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-fluorbenzyl)-5-etoksykarbonylamino-metyl-indol-3-yl]-
35 glyoksylamid.

3.

N-substituert indol-3-glyoksylamid ifølge krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det er N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-klorbenzyl)-indol-3-yl]-
glyoksylamid eller et syreaddisjonssalt derav.

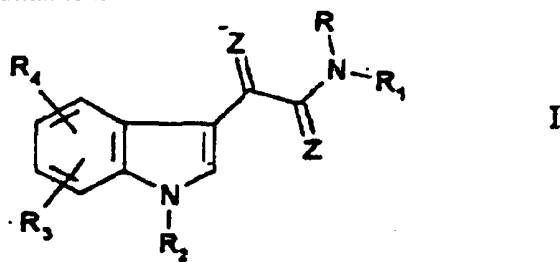
5

4.

Anvendelse av forbindelsene av formelen I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 2
til fremstilling av et medikament.

10 5.

Anvendelse av forbindelsene av formelen I eller et syreaddisjonssalt derav for
fremstilling av et medikament



I

Formel I

15

hvor radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z har følgende betydning:

R er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl,

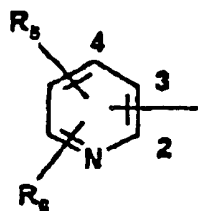
hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med en
fenyling, hvor denne fenyling selv kan være en eller flere ganger
substituert med (C₁-C₆)-alkoksy,

20

R₁ kan bety en fenyling, som er substituert en eller flere ganger med halogen
(C₁-C₆)-alkoksy, CN, CF₃, nitro eller (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,

25

eller et pyridin-skjelett av formelen II



II

hvor pyridin-skjelettet valgfritt kan være bundet til ringkarbonatomene 2, 3 og 4
 og kan være substituert med substituentene R_5 og R_6 , hvor radikalene R_5 og R_6
 kan være like eller forskjellige og har betydningen H, amino, hydroksy eller
 halogen,

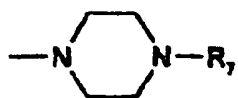
R_1 kan ytterligere være kinolyl eventuelt substituert med (C_1-C_6) -alkyl,

R_1 kan videre være imidazolyl, eventuelt substituert med karboksy- C_1-C_6 -alkyl,

ytterligere kan R_1 bety allylaminokarbonyl-2-metyl-prop-1-yl-gruppen,

R og R_1 kan videre sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til, danne en

piperazinring av formelen III,



III

der R_7 er en fenyling, som kan være en eller flere ganger substituert med (C_1-C_6) -alkoksy, eller, nitro, en benzhydrylgruppe, en bis-p-fluor-benzylhydrylgruppe eller en pyridylgruppe,

R_2 kan bety hydrogen eller en (C_1-C_6) -alkyl-gruppe,

hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med fenyl,
 som for sin del kan være en eller flere ganger substituert med halogen,
 trifluormetylgrupper eller benzyloksygrupper,

ytterligere kan den for R_2 gjeldende (C_1-C_6) -alkyl-gruppe være substituert med
 2-, 3- og 4-pyridyl-skjelettet,

ytterligere kan R_2 være en fenyl-karbonylrest, som kan være substituert en eller flere ganger med halogen,

5 R_3 og R_4 kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, hydroksy, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoksy, halogen og benzyloksy,

R_3 og R_4 kan ytterligere bety nitrogruppen, aminogruppen, (C_1-C_3) -alkoksykarbonylamino, (C_1-C_3) -alkoksykarbonylamino- (C_1-C_3) -alkyl eller C_3-C_7 -cykloalkoksykarbonylamino,

10 Z står for O,

og hvor det under betegnelsen alkyl-, alkanol-, alkoksy- eller alkylaminogruppen for radikalene R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 normalt skal forstås såvel rettkjedede som også
15 forgrenede alkylgrupper, hvor "rettkjedede" alkylgrupper f.eks. kan bety radikaler som metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-heksyl og "forgrenede alkylgrupper" f.eks. kan bety radikaler som isopropyl eller tert-butyl og under "cykloalkyl" forstås radikaler som f.eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl,

20 der utover står betegnelsen "halogen" for fluor, klor, brom eller jod og betegnelsen "alkoksygruppe" betyr radikaler som f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, isopropoksy, isobutoksy eller pentoksy.

6.

25 Anvendelse av N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-klorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid eller et syreaddisjonssalt derav for fremstilling av et medikament.

7.

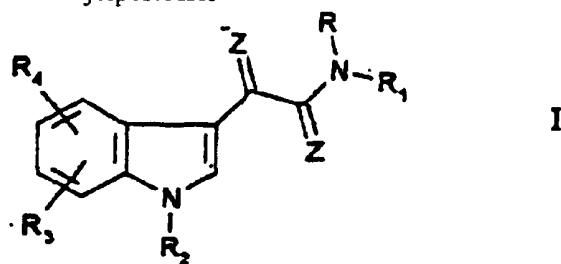
Anvendelse av forbindelsene av formelen I ifølge kravene 1 til 6 alene eller i innbyrdes
30 kombinasjon til fremstilling av et medikament med antiastmatisk, antiallergisk og immunundertrykkende/immunmodulerende virkning ved transplantasjon og sykdommer som f.eks. psoriasis, reumatiske sykdommer og kronisk polyartrittisk.

8.

35 Legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d å inneholde minst en forbindelse av formelen I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 2 utover vanlige bære- og/eller fortynnings- hhv. hjelpestoffer.

9.

Legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d å inneholde minst en forbindelse av formelen I eller et syreaddisjonssalt derav, i tillegg til vanlige bære- og/eller fortynnings- hhv. hjelpestoffer

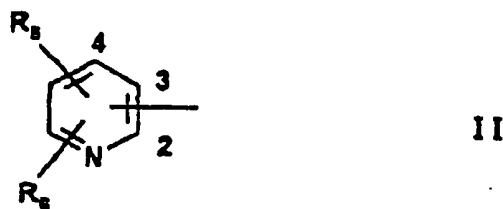


Formel I

hvor radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z har følgende betydning:

- 10 R er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl,
hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med en fenyling, hvor denne fenyling selv kan være en eller flere ganger substituert med (C₁-C₆)-alkoksy,
- 15 R₁ kan bety en fenyling, som er substituert en eller flere ganger med halogen (C₁-C₆)-alkoksy, CN, CF₃, nitro eller (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,

eller et pyridin-skjelett av formelen II



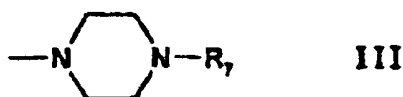
hvor pyridin-skjelettet valgfritt kan være bundet til ringkarbonatomene 2, 3 og 4 og kan være substituert med substituentene R₅ og R₆, hvor radikalene R₅ og R₆ kan være like eller forskjellige og har betydningen H, amino, hydroksey eller halogen,

R₁ kan ytterligere være kinolyl eventuelt substituert med (C₁-C₆)-alkyl,

R₁ kan videre være imidazolyl, eventuelt substituert med karboksy-C₁-C₆-alkyl,

5 ytterligere kan R₁ bety allylaminokarbonyl-2-metyl-prop-1-yl-gruppen,

R og R₁ kan videre sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til, danne en piperazinring av formelen III,



10

der R₇ er en fenylring, som kan være en eller flere ganger substituert med (C₁-C₆)-alkoksy, eller, nitro, en benzhydrylgruppe, en bis-p-fluor-benzylhydrylgruppe eller en pyridylgruppe,

15

R₂ kan bety hydrogen eller en (C₁-C₆)-alkyl-gruppe,

hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med fenyl, som for sin del kan være en eller flere ganger substituert med halogen, trifluormetylgrupper eller benzyloksygrupper,

20

ytterligere kan den for R₂ gjeldende (C₁-C₆)-alkyl-gruppe være substituert med 2-, 3- og 4-pyridyl-skjelettet,

ytterligere kan R₂ være en fenyl-karbonylrest, som kan være substituert en eller flere ganger med halogen,

25

R₃ og R₄ kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, hydroksy, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoksy, halogen og benzyloksy,

R₃ og R₄ kan ytterligere bety nitrogruppen, aminogruppen, (C₁-C₃)-

30

alkoksykarbonylamino, (C₁-C₃)-alkoksykarbonylamino-(C₁-C₃)-alkyl eller C₃-C₇-cykloalkoksykarbonylamino,

Z står for O,

og hvor det under betegnelsen alkyl-, alkanol-, alkoksy- eller alkylaminogruppen for radikalerne R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ normalt skal forstås såvel rettkjedede som også forgrenede alkylgrupper, hvor "rettkjedede" alkylgrupper f.eks. kan bety radikaler som metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-heksyl og "forgrenede alkylgrupper" f.eks. kan bety radikaler som isopropyl eller tert-butyl og under "cykloalkyl" forstås radikaler som f.eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl,

der utover står betegnelsen "halogen" for fluor, klor, brom eller jod og betegnelsen "alkoksygruppe" betyr radikaler som f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, isopropoksy, isobutoksy eller pentoksy.

10.

Legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-klorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid eller et syreaddisjonssalt derav i tillegg til vanlige bære- og/eller fortynnings- eller hjelpestoffer.

11.

Legemiddel ifølge krav 8, 9 eller 10, k a r a k t e r i s e r t v e d å være i form av tabletter, dragerede tabletter, kapsler, løsninger hhv. ampuller, stikkpiller, plastre, innhalativt anvendbare pulvertilberedninger, suspensjoner, kremer og salver.

12.

Fremgangsmåte til fremstilling av et legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at man bearbeider en forbindelse av formel I ifølge et hvilket som helst av kravene 1 og 2 med egnede farmasøytiske bærestoffer og/eller fortynningsmidler hhv. andre hjelpestoffer til farmasøytisk tilberedning, hhv. bringer det på en egnet terapeutisk form.

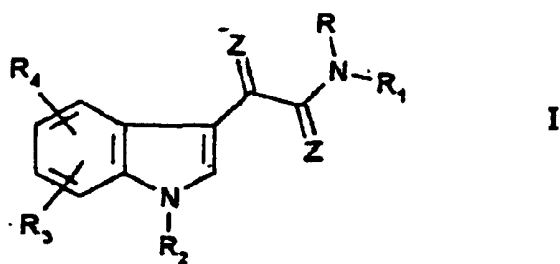
13.

Fremgangsmåte ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen er N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-klorbenzyl)-indol-3-yl]-glyoksylamid eller et syreaddisjonssalt derav.

14.

Fremgangsmåte til fremstilling av et legemiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at man bearbeider en forbindelse av formel I eller et syre addisjonssalt derav

med egnede farmasøytiske bærestoffer og/eller fortynningsmidler eller andre
hjelpestoffer til farmasøytisk tilberedninger, eller bringer det på en egnet terapeutisk
form



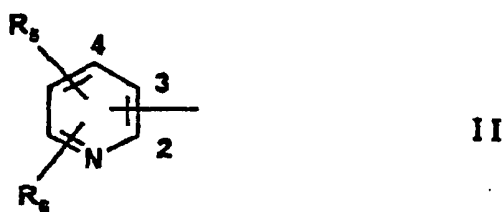
Formel I

hvor radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z har følgende betydning:

10 R er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl,
hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med en
fenyling, hvor denne fenyling selv kan være en eller flere ganger
substituert med (C₁-C₆)-alkoksy,

15 R₁ kan bety en fenyling, som er substituert en eller flere ganger med halogen
(C₁-C₆)-alkoksy, CN, CF₃, nitro eller (C₁-C₆)-alkoksykarbonyl,

eller et pyridin-skjelett av formelen II



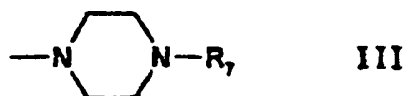
20 hvor pyridin-skjelettet valgfritt kan være bundet til ringkarbonatomene 2, 3 og 4
og kan være substituert med substituentene R₅ og R₆, hvor radikalene R₅ og R₆
25 kan være like eller forskjellige og har betydningen H, amino, hydroksey eller
halogen,

R₁ kan ytterligere være kinolyl eventuelt substituert med (C₁-C₆)-alkyl,

R₁ kan videre være imidazolyl, eventuelt substituert med karboksy-C₁-C₆-alkyl,

5 ytterligere kan R₁ bety allylaminokarbonyl-2-metyl-prop-1-yl-gruppen,

R og R₁ kan videre sammen med det nitrogenatomet som de er bundet til, danne en piperazinring av formelen III,



10

der R₇ er en fenylring, som kan være en eller flere ganger substituert med (C₁-C₆)-alkoksy, eller, nitro, en benzhydrylgruppe, en bis-p-fluor-benzylhydrylgruppe eller en pyridylgruppe,

15

R₂ kan bety hydrogen eller en (C₁-C₆)-alkyl-gruppe,

hvor alkylgruppen kan være en eller flere ganger substituert med fenyl, som for sin del kan være en eller flere ganger substituert med halogen, trifluormetylgrupper eller benzyloksygrupper,

20

ytterligere kan den for R₂ gjeldende (C₁-C₆)-alkyl-gruppe være substituert med 2-, 3- og 4-pyridyl-skjelettet,

ytterligere kan R₂ være en fenyl-karbonylrest, som kan være substituert en eller flere ganger med halogen,

25

R₃ og R₄ kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, hydroksy, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoksy, halogen og benzyloksy,

R₃ og R₄ kan ytterligere bety nitrogruppen, aminogruppen, (C₁-C₃)-

30

alkoksykarbonylamino, (C₁-C₃)-alkoksykarbonylamino-(C₁-C₃)-alkyl eller C₃-C₇-cykloalkoksykarbonylamino,

Z står for O,

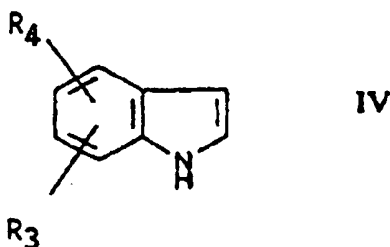
og hvor det under betegnelsen alkyl-, alkanol-, alkoksy- eller alkylaminogruppen for radikalene R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ normalt skal forstås såvel rettkjededede som også forgrenede alkylgrupper, hvor "rettkjededede" alkylgrupper f.eks. kan bety radikaler som metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-heksyl og "forgrenede alkylgrupper" f.eks. kan bety radikaler som isopropyl eller tert-butyl og under "cykloalkyl" forstås radikaler som f.eks. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl,

der utover står betegnelsen "halogen" for fluor, klor, brom eller jod og betegnelsen "alkoksygruppe" betyr radikaler som f.eks. metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, isopropoksy, isobutoksy eller pentoksy.

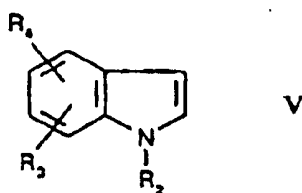
15.

Fremgangsmåte til fremstilling av N-substituerte indol-3-glyoksylamider av formelen I ifølge kravene 1 og 2, hvor R, R₁, R₂, R₃, R₄ og Z har den i krav 1 nevnte betydning, karakterisert ved at man til

a) et indolderivat av formelen IV

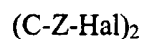


der R₃ og R₄ har den nevnte betydning i et protisk eller dipolar aprotisk eller upolar organisk løsemiddel tilsetter en suspendert base, omsetter med en reaktiv forbindelse, som bærer R₂ radikalet og hvor R₂ har den nevnte betydning, 1-indol-derivatet av fomelen V



45

hvor R_2 , R_3 og R_4 har den nevnte betydning, i et aprotisk eller upolert organisk løsemiddel omsettes med en reaktiv forbindelse av formelen VI



VI

hvor Z har betydningen oksygen og Hal er et halogen fluor, klor, brom eller jod, og deretter omsetter med en primær eller sekundær amin av formelen VII

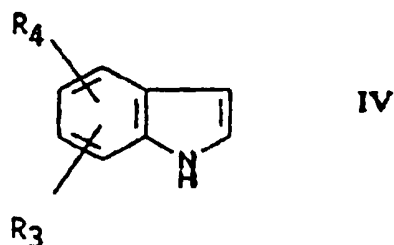


VII

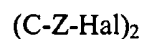
hvor R og R_1 har den nevnte betydning, i et aprotisk eller dipolar aprotisk løsemiddel og isolerer den ønskede forbindelse av formelen I,

eller

b) et indolderivat av formelen IV



hvor R_3 og R_4 har den nevnte betydning, i et aprotisk eller upolert løsemiddel omsettes med en reaktiv forbindelse av formelen VI



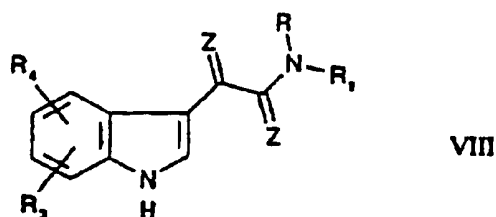
VI

hvor Z har betydningen oksygen og Hal betyr et halogen fluor, klor, brom eller jod, og deretter i et aprotisk eller dipolar aprotisk løsemiddel omsetter med en primær eller sekundær amin av formelen VII



VII

hvor R og R₁ har den nevnte betydning, og deretter omsetter det 3-indolderivat av formelen VIII,



5

hvor R, R₁, R₃, R₄ og Z har den nevnte betydning, i et protisk, dipolar aprotisk eller upolart organisk løsemiddel under tilstedeværelse av en suspendert base med en reaktiv forbindelse, som bærer radikalet R₂ og hvor R₂ har den nevnte betydning, og isolerer den ønskede forbindelse av formelen I.

10