

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningsskrift nr. 126526

Int. Cl. C 07 d 27/26 Kl. 12p-2

Patentsøknad nr. 169.504 Inngitt 25.8.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 19.2.1973

Prioritet begjært fra: 26.8.- og 6.12.1966 USA,
nr. 575303 og 599387

Endo Laboratories, Inc., (a Corporation of New York),
1000 Stewart Avenue, Garden City, N.Y. 11530, USA..

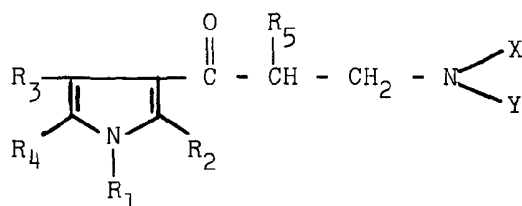
Oppfinnere: Karl Schoen, 83-36 Beverly Road,
Klew Gardens, N.Y. og Irwin Jacob Pachter,
42 Juneau Blvd., Woodbury, N.Y., USA.

Fullmektig: Mag. scient. Per Aubert.

Fremgangsmåte til fremstilling av
2-aminoalkyl-pyrrol-3-yl-ketoner.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av substituerte 2-aminoalkyl-pyrrol-3-yl-ketoner.

Disse forbindelser har farmakodynamisk aktivitet og virker således på sentralnervesystemet og de er spesielt nyttige som beroligende midler og anti-depresjonsmidler. Forbindelsene har den generelle formel:

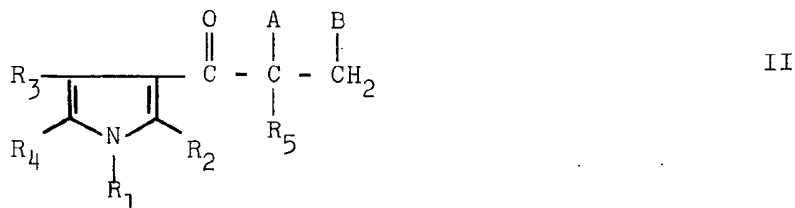


I

126526

hvor R_1 er hydrogen, en lavere alkylgruppe med høyst 6 karbonatomer, fenyl, fenylalkyl hvor alkylgruppen har høyst 3 karbonatomer, substituert fenyl eller substituert fenylalkyl hvor substituenten i fenylringen er halogen, alkyl med høyst 4 karbonatomer, alkoksy med høyst 4 karbonatomer eller halogenert alkyl med høyst 4 karbonatomer, eller 2-, 3- eller 4-pyridyl; R_2 , R_3 og R_4 er alkyl, alkenyl eller cykloalkyl med høyst 8 karbonatomer, fenyl, halogenfenyl, (lavere-alkoksy) fenyl, tienyl, furyl eller benzyl; idet R_3 og R_4 kan være forbundet som bestanddel av en alicyklisk ring med høyst 8 karbonatomer; R_5 er hydrogen, alkyl, alkenyl eller cykloalkyl med høyst 8 karbonatomer, fenyl eller benzyl; idet R_2 og R_5 kan være forbundet som bestanddel av en alicyklisk ring med høyst 8 karbonatomer; hvorved en 5-aminometyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oksoindolforbindelse, dersom denne dannes, kan være substituert med en lavere-alkylgruppe festet til indolforbindelsens karbonatom 6 eller 7; idet R_3 og R_5 kan være forbundet som bestanddel av en alicyklisk ring med høyst 8 karbonatomer; og hvor X og Y er like eller forskjellige og hver er hydrogen, lavere-alkyl, lavere-alkenyl, lavere-alkynyl, lavere-cykloalkyl, hydroksy-lavere-alkyl, lavere-alkoksy-lavere-alkyl, di(lavere-alkoksy)-lavere-alkyl, di(lavere-alkyl)-amino, di(lavere-alkyl)amino-lavere-alkyl, lavere-alkanoyloksy-lavere-alkyl, karbamoyloksy-lavere-alkyl, fenyl-lavere-alkyl, en monoheterocyklisk ring med høyst 8 ledd som kan inneholde ett eller flere nitrogenatomer og/eller et oksygenatom, og en heterocyklo-lavere-alkylgruppe hvor den heterocykliske del er en monocyklisk ring med høyst 8 ledd som kan inneholde et nitrogenatom og/eller et oksygenatom; eller hvor X og Y sammen med nitrogenatomet til hvilket de er festet danner en mettet eller umettet mono- eller bi-cyklisk heterocyklisk rest med høyst 10 ledd, som kan inneholde ett eller flere nitrogenatomer og/eller et oksygen- eller svovelatom.

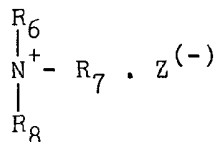
Forbindelsene med formel I fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse ved at et alkenylpyrrol-3-yl-keton med formelen:



hvor enten A og B sammen danner en enkelt binding, eller når A er hydro-

126526

gen er B



hvor $R_1 - R_5$ har den ovenfor angitte betydning, R_6 , R_7 og R_8 er lavere-alkyl med høyst 4 karbonatomer, eller R_6 og R_7 sammen med nitrogenatomet de er festet til danner en ring med høyst 7 karbonatomer; og $Z^{(-)}$ er et uorganisk anion, omsettes med en base med formelen:

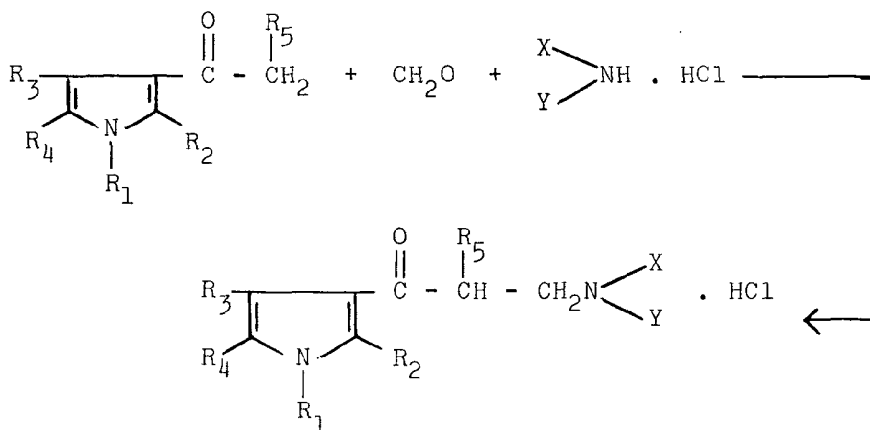


hvor X og Y har den ovenfor angitte betydning.

Eksempler på heterocykliske ringer som kan dannes av X og Y sammen med det nitrogenatom de er festet til er aziridinyl, (lavere-alkyl)aziridinyl, piperidino, (lavere-alkyl)piperidino, di(lavere-alkyl)-piperidino, (lavere-alkoksy)piperidino, hydroksypiperidino, (lavere-alkoksy)karbonylfenylpiperidino, hydroksyfenylpiperidino, (lavere-acyloksy)piperidino, pyrrolidinyl, (lavere-alkyl)pyrrolidinyl, (lavere-alkoksy)pyrrolidinyl, hydroksypyrrrolidinyl, morfolino, (lavere-alkyl)-morfolino, di(lavere-alkyl)morfolino, thiomorfolino, (lavere-alkyl)tio-morfolino, di(lavere-alkyl)tio-morfolino, (lavere-alkoksy)tio-morfolino, piperazinyl, (lavere-alkyl)piperazinyl, di(lavere-alkyl)piperazinyl, (lavere-alkoksy)piperazinyl, fenylpiperazinyl, klorfenylpiperazinyl, tolylpiperazino, metoksyfenylpiperazinyl, hydroksyalkylpiperazinyl, lavere-acyloksy-lavere-alkylpiperazinyl, karbamylloksy-lavere-alkyl-piperazinyl, heksametylenimino, tetrahydro- og azabicykloalkyl, iso-kinolinyl, azaspiroalkyl.

Noen av de enklere 5-(sekundæramino)metyl-forbindelsene med formel I har hittil blitt fremstilt ved hjelp av Mannich-reaksjonen hvor et pyrrol-3-yl-keton omsettes med formaldehyd eller en forbindelse som gir formaldehyd f.eks. paraformaldehyd og en base X-NH-Y som angitt i nedenstående reaksjonsskjema, og disse kan, etter kvaternisering og behandling med en base, anvendes som utgangsf forbindelser i foreliggende fremgangsmåte.

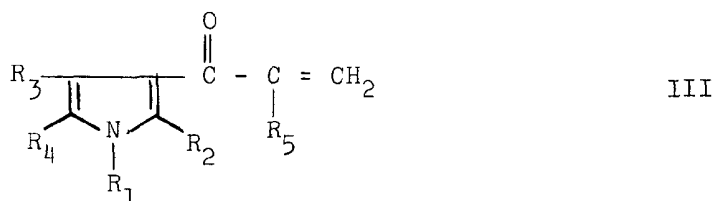
126526



Resonansvirkningen mellom den elektronrike pyrrolring og ketonkarbonyl i pyrrol-ketonene, gjør disse molekyler mindre reaktive enn de strukturelt beslektede aromatiske ketoner slik som fenylketoner og naftylketoner. Et resultat av en slik lavere reaktivitet er at Mannich-reaksjonen går meget langsomt med mange av basene X-NH-Y eller deres tilsvarende salter. Det er funnet at det oppstår sidereaksjoner under den lange tilbakeløpskoking som er nødvendig for å fullende reaksjonen; og det dannes ofte mørke produkter som er vanskelig å rense.

Av de forskjellige Mannich-reaksjoner som utføres går de med dimetylamin-hydroklorid raskest og gir bedre utbytte med høyere renhet.

Man har nå oppdaget at det ved fremstilling av rene produkter av formel I med høyt utbytte, er fordelaktig å benytte forbindelser med nedenstående formel III som utgangsmaterialer.

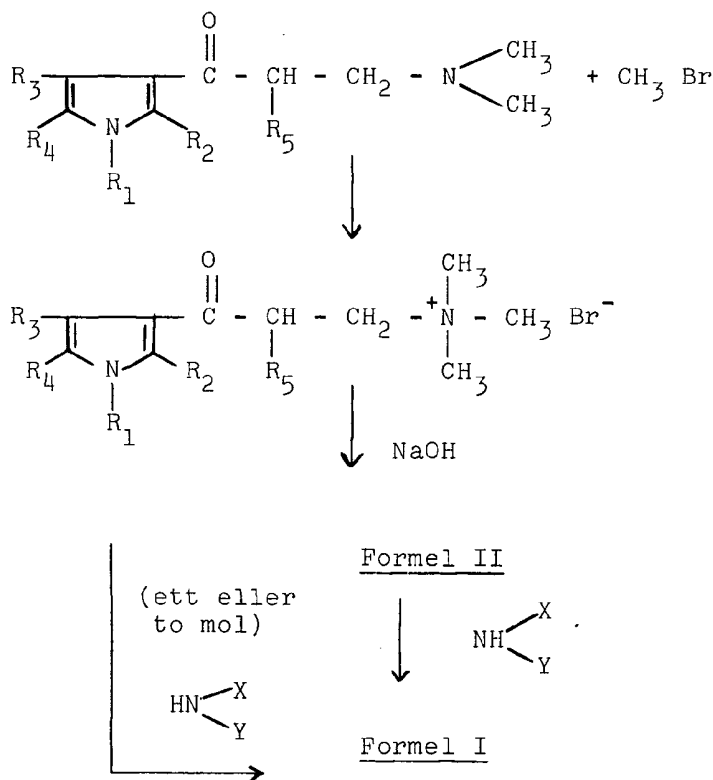


Forbindelsene med formel III kan hensiktsmessig dannes ut fra kvartære salter av dimetylamin-Mannich-baser med formel I ved å avspalte den tertiære aindelen under alkaliske betingelser.

Dimetyl-Mannich-basene kan således generelt utgjøre utgangsmaterialene for fremstilling av Mannich-baser med en aminofunksjon som er forskjellig fra den til utgangsforbindelsen A.

Følgende reaksjonsskjema illustrerer rekkefølgen i foreliggende fremgangsmåte:

126526



Dimetyl-Mannich-basen kvarterniseres med et alkylhalogenid eller -sulfat og det resulterende kvartære salt behandles med vandig alkali for å danne det stabile metylenderivat. Ved omsetning av etylenforbindelsen med en ny base dannes et sluttprodukt med god kvalitet og i høyt utbytte.

Det gunstige resultat som oppnåes ved bruk av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er en følge av den usedvanlige stabilitet til metylenforbindelsene med formel II (hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 har samme betydning som i formel I). Forbindelsene med formel II er mer motstandsdyktige mot polymerdannende sidereaksjoner enn det som er tilfelle for strukturelt lignende aryl-derivater slik som arylfenonene.

Mange primære og sekundære aminer adderes spontant til forbindelser med formel II ved romtemperatur med utvikling av varme i slike oppløsningsmidler som lavere alkoholer, lavere ketoner og lavere estere. Addisjonen kan alternativt utføres i oppløsningsmidler ved temperaturer fra 50° til 150°C under tilbakeløp. Med lavt-kokende oppløsningsmidler kan det være fordelaktig å foreta oppvarming i trykkbeholdere hvis det er nødvendig med så høye temperaturer som 150°C .

Reaksjonstiden varierer fra 1 minutt til 24 timer avhengig av reaktantenes beskaffenhet. De fleste reaksjoner fullendes på mindre enn 8 timer.

Selv om det er fordelaktig å danne metylenforbindelsene med vandige uorganiske alkali slik som fortynnet natriumhydroksyd, kan også vandig ammoniakk eller sterke organiske baser slik som trietylamin anvendes.

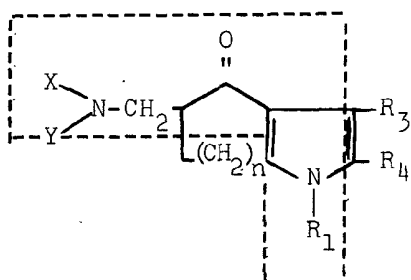
Ved forlenget reaksjon tillater oppnåelse av en likevektstilstand bruken av bare 1 mol ny organisk base for hvert mol kvarternisert Mannich-base. Fullendelse av reaksjonen oppnåes etterhvert som det flyktige amin (trimetylamin er illustrert) avdrives.

$$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ | \\ \text{C} = \text{C} \\ | \quad | \\ \text{R}_4 \quad \text{N} \quad \text{R}_2 \\ | \\ \text{R}_1 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N}^+ \begin{array}{c} \text{R}_6 \\ | \\ \text{R}_8 \end{array} - \text{R}_7 \quad \text{Z}^- \quad \text{IV}$$

I formel IV har R_1, R_2, R_3, R_4 og R_5 den samme betydning som i formel I; R_6, R_7 og R_8 er lavere alkylgrupper med ikke mer enn 4 karbonatomer; R_6 og R_7 kan være forenet og danne en ring med ikke mer enn 7 karbonatomer; og Z^- er et uorganisk ion slik som halogenid eller metosulfat.

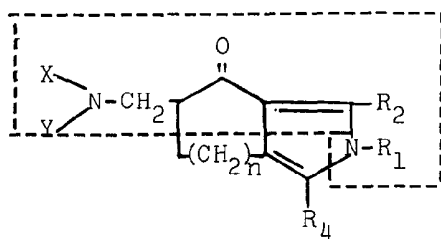
126526

Reaksjonen er egnet til fremstilling av en rekke forbindelser som har en substituert β -(amino, mono- og disubstituert-amino)alkylpyrrol-3-yl-keto-ring som vist i formel I. Eksempler på slike forbindelser er pyrrolforbindelser som i formel I; 4,5,6,7-tetrahydro-4-oksoindoler med formelen:



V

og 4,5,6,7-tetrahydro-4-okso-isoindoler med formelen:



VI

Den viktige felles strukturelle gruppering er vist i de deler som omfattes av prikkede linjer i formel I, V og VI. Alle forbindelsene som har denne felles strukturelle gruppering har lignende farmakodynamisk aktivitet. De har som nevnt innvirkning på sentralnervesystemet og er egnede som beroligende midler, analgetika og anti-depresjonsmidler.

Eksempel 1

2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl-2-(4-fenylpiperazinyl)etylketon.

En suspensjon bestående av 16.2 g (0.1 mol) 2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl-vinylketon i 30 ml etylacetat ble blandet med 16.2 g N-fenylpiperazin. Den resulterende blanding utviklet varme, ble klar og utfelte deretter krystaller av produktet, smeltepunkt $132^{\circ} - 133^{\circ}\text{C}$ ved omkrystallisering fra toluen.

2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl vinylketon-forbindelsen som ble brukt som utgangsmateriale i dette eksempel ble laget som følger: 15.1 g metyl 2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl keton (0.10 mol), 12.3 g dimetylamin-hydroklorid (0.15 mol) og 4.5 g paraformaldehyd (0.15 mol) i 250 ml vannfri etanol ble oppvarmet under tilbakesløp. Etter 24 timer

126526

ble ytterligere 1.5 g paraformaldehyd tilsatt. Etter tilbakeløpskoking i 48 timer ble oppløsningen inndampet til tørrhet i vakuum på et dampbad og den faste resten krystallisert fra etanol ved tilsetning av trekull. Etter to omkrystalliseringer fra etanol smeltet det således oppnådde 2-dimetylaminoetyl-2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl ketonhydroklorid ved $197^{\circ} - 198.5^{\circ}\text{C}$. Ved behandling av hydrokloridet med vandig ammoniakk (konsentrasjon 10 %) ble basen frigjort. Den ble opptatt i aceton og behandlet med metylbromid. Det kvartære saltet utskilte seg hurtig og smeltet ved $188^{\circ} - 190^{\circ}\text{C}$ ved omkrystallisering fra metanol.

Metobromidet ble oppløst i vann og behandlet med et overskudd 2N natriumhydroksyd. Den gule vinylforbindelsen utfeltes og krystalliserte. Den smeltet ved $147^{\circ} - 148^{\circ}\text{C}$ ved omkrystallisering fra etanol.

Ved behandling av 2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl vinylketon med de respektive baser ble følgende forbindelser oppnådd:

2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl-piperidinoetyl-keton-hydroklorid, smeltepunkt $184^{\circ} - 185^{\circ}\text{C}$,

2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl-morfolinoetyl-keton, smeltepunkt $103^{\circ} - 105^{\circ}\text{C}$,

2-(4-etoksykarbonyl-4-fenylpiperidino)etyl 2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl-keton, smeltepunkt $104^{\circ} - 106^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 2

4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl-pyrrolidinoetyl-keton.

10 g 4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl-vinylketon, 15 ml pyrrolidin og 15 ml etanol ble blandet og dannet en klar oppløsning under selvoppvarming til 50°C . Reaksjonen ble gjort fullstendig ved kort oppvarming på et dampbad. Inndamping til tørrhet etterlot en rest som størknet. Omkrystallisering fra cykloheksan ga produktet med smeltepunkt $96^{\circ} - 97^{\circ}\text{C}$.

4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl-vinylketon-forbindelsen som ble brukt som utgangsmateriale i dette eksempel ble laget som følger: 2-oksymino-3-heptanon og 2,4-pentandion ble kondensert i en Knorr-syntese og ga 4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl-metylketon, smeltepunkt $124^{\circ} - 125^{\circ}\text{C}$. Ketonet (0.1 mol), dimetylamin-hydroklorid (0.15 mol) og paraformaldehyd (0.15 mol) ble oppvarmet under tilbakeløp i 250 ml etanol i 24 timer. Ytterligere 1.5 g paraformaldehyd ble tilsatt og tilbakeløpskoking ble fortsatt i 48 timer. Inndamping ga 4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl 2-dimetylaminoetyl-keton-hydroklorid, smeltepunkt

126526

157° - 160°C. Vandig ammoniakk frigjorde, i likhet med eksempel 1, basen som ble oppløst i aceton og behandlet med metylbromid hvilket ga 4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl 2-(dimetylamino)etylketon-metobromid, smeltepunkt 166° - 168°C. Metobromidet ble oppløst i vann og behandlet med vandig natriumhydroksyd som i eksempel 1 for å bunnfelle vinylketonet, smeltepunkt 106°C etter omkrystallisering fra isopropanol.

Ved oppvarming av 4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl-vinylketon med de respektive baser, ble følgende forbindelser oppnådd:

4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl 2,6-dimetylmorfolinoetylketon, smeltepunkt 94° - 95°C,

4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl heksametyleniminoetylketon-hydroklorid-hemihydrat, smeltepunkt 140° - 141°C,

4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl 2-(4-pyridylmetylamino)etylketon, smeltepunkt 127° - 128°C,

4-butyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl 2-(3-pyridylmetylamino)etylketon-dihydroklorid, smeltepunkt 189° - 191°C.

Ved hjelp av fremgangsmåter som er analoge med de i eksempel 1 og 2, oppnåes 4-etyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl-vinylketon, smeltepunkt 148° - 149°C. Ved behandling med hensiktsmessige baser oppnåes følgende produkter:

benzylaminoetyl 4-etyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl keton, smeltepunkt 112°C, etylaminoetyl 4-etyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl keton, smeltepunkt 80°-84°C, 4-etyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl 2-(metylamino)etylketon, smeltepunkt 83° - 84°C,

2-aminoetyl 4-etyl-2,5-dimetylpyrrol-3-yl keton.

Likeledes dannes 2,5-dimetyl-4-propylpyrrol-3-yl-vinylketon, smeltepunkt 106° - 107.5°C. Denne forbindelse reagerer med utvalgte baser og gir følgende forbindelser:

2,5-dimetyl-4-propylpyrrol-3-yl-morfolinoetylketon, smeltepunkt 107° - 108.5°C,

2-(4-metylpipezaziny)etyl-2,5-dimetyl-4-propylpyrrol-3-yl-keton, smeltepunkt 97° - 99.5°C,

2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolinyl)etyl-2,5-dimetyl-4-propylpyrrol-3-yl-keton, smeltepunkt 115° - 116°C.

Eksempel 3

4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-5-morfolinometyl-4-oksoindol.

10 g 4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-5-metylen-4-oksoindol,

126526

10 ml morfolin og 50 ml vannfri etanol ble oppvarmet under tilbakesløp i 8 timer. Oppløsningen ble inndampet til tørrhet under forminsket trykk, resten opptatt i 1 N saltsyre, filtrert og oppløsningen ble gjort alkalisk med vandig ammoniakk som i eksempel 1. Bunnfallet ble filtrert, vasket med vann, tørket og krystallisert fra toluen, smeltepunkt $165^{\circ} - 168^{\circ}\text{C}$.

4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-5-metylen-4-oksoindol-forbindelsen som ble brukt som utgangsmateriale i dette eksempel ble laget på to måter:

Metode 1. 4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-4-oksoindol (163 g, 1 mol), 81.5 g dimetylaminhydroklorid (1.0 mol), og 45 g paraformaldehyd (1.5 mol) ble oppvarmet under tilbakesløp i 2500 ml etanol. Etter 8 timer ble 10 g paraformaldehyd tilsatt og etter 24 timer ble ytterligere 10 g paraformaldehyd tilsatt. Etter 48 timer under tilbakesløp ble 1200 ml etanol avdestillert og den resulterende blanding ble avkjølt. 4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-5-(dimetylamino)metyl-4-oksoindolhydroklorid ble krystallisert og omkrystallisering fra etanol ga et smeltepunkt på 230°C .

Saltet ble omdannet til basen med vandig ammoniakk som omtalt ovenfor og 51 g av denne base ble oppløst i 350 ml isopropanol og metylbromidgass ble boblet gjennom oppløsningen. Temperaturen på oppløsningen steg til ca. 45°C og innen noen få minutter utkrystalliserte metobromidforbindelsen seg. Tilsetning av metylbromid ble fortsatt i 40 minutter inntil bunnfallet ikke øket mer. Etter noen timer ved romtemperatur ble krystallene frafiltrert, vasket med isopropanol, tørket (utbytte 70 g) og krystallisert fra en blanding av vannfri metanol og etanol, smeltepunkt 222°C .

Metobromidet (10 g) ble oppløst i en blanding av 50 ml etanol og 50 ml vann. Ved tilsetning av 20 ml 1 N vandig natriumhydroksyd, ble det utskilt et gult fast stoff. Dette ble filtrert, vasket med vann og omkrystallisert hvilket ga metylenforbindelsen, smeltepunkt $197^{\circ} - 198^{\circ}\text{C}$.

Metode 2. 4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-4-oksoindol (16.3 g, 0.10 mol) ble oppvarmet til tilbakesløp med 10.7 g piperidinhydroklorid (0.10 mol) og 4.5 g paraformaldehyd (0.15 mol) i 250 ml etanol. Etter 8 timer ble ytterligere 1 g paraformaldehyd tilsatt og tilbakesløpskokning ble fortsatt i 48 timer. Oppløsningen ble inndampet til tørrhet i vakuum på et dampbad, resten opptatt i 150 ml vann til hvilket 10 ml

126526

2 N saltsyre var tilsatt og oppløsningen ble frigjort for en uoppløselig rest (uomdannet utgangsmateriale) ved filtrering. Filtratet ble gjort alkalisk med ammoniakkvann som omtalt ovenfor, hvorved et hvitt fast stoff utskilte seg. Dette ble filtrert, vasket med vann, tørket ved 80°C og krystallisert flere ganger fra benzen fulgt av krystallisering fra benzen-heptan. 4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-4-okso-5-piperidinometyllindol-forbindelsen, smeltepunkt 179°C, som ble oppnådd på denne måte ble oppløst i aceton og behandlet med et overskudd metyljodid. Metyljodidsaltet, smeltepunkt 219° - 220°C utkrystalliserte seg i løpet av natten. Behandling med alkali, som beskrevet i metode 1, ga metylenforbindelsen, smeltepunkt 197° - 198°C.

Tilbakeløpskoking av 4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-5-metylen-4-oksoindol og propargylamin i etanol ga 4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-4-okso-5-[(2-propynylamino)metyllindol isolert som hydrokloridet, smeltepunkt 220°C.

På samme måte ble følgende forbindelser oppnådd ved behandling med passende baser:

4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-5-(2-metyl-1-aziridinyll)-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 130° - 131°C,

4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-4-okso-5-tiomorfolinometyllindol, smeltepunkt 200° - 201.5°C,

4,5,6,7-tetrahydro-5-[4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazinyll]-metyl-2,3-dimetyl-4-oksoindol-hydroklorid, smeltepunkt 215°C,

4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-4-okso-5-(4-fenyl-1-piperazinyll)metylindol, smeltepunkt 215° - 216°C,

5-[(3-azabicyklo[3,2,2]non-3-yl)metyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-4-oksoindol, smeltepunkt 215° - 217°C,

4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-5-(2,6-dimetylmorfolino)-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 166° - 168°C.

På lignende måte ble 4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-dimetylaminometyl-4-okso-3-fenylindol, smeltepunkt 182° - 183°C dannet og omdannet ved omsetning med metylbromid til det kvartære saltet, og deretter ved omsetning med alkali til metylenforbindelsen, smeltepunkt 232° - 232.5°C. Denne sistnevnte forbindelse ga ved oppvarming med morfolin i etanol 4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-morfolinometyl-4-okso-3-fenylindol, smeltepunkt 205° - 206°C.

2-butyl-4,5,6,7-tetrahydro-3-metyl-5-(dimetylamino)-metyl-4-

126526

oksoindol, smeltepunkt 138.5° - 139.5°C ble laget og omdannet ved omsetning med metylbromid til det kvartære saltet som ved omsetning med alkali ga metylenforbindelsen. Oppvarming av denne forbindelse med tiamorfolin i etanol ga 2-butyl-4,5,6,7-tetrahydro-3-metyl-4-okso-5-tiamorfolinometylindol.

Eksempel 4

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-piperidinometylindol-hydroklorid.

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol 14.1 g (0.08 mol), 9.8 g dimetylaminhydroklorid (0.12 mol) og 3.6 g paraformaldehyd (0.12 mol) ble kokt under tilbakebøp i 200 ml etanol i 40 timer. Oppløsningsen ble inndampet til tørrhet i vakuum på et dampbad og resten kokt med blanding av 150 ml vann og 10 ml 2 N HCl. En uoppløselig rest av uomsatt utgangsmateriale ble avfiltrert. Til den sure oppløsning ble det tilsatt ammoniakkvann dråpevis under omrøring og aminforbindelsen utkrystalliserte seg. Denne ble rensset ved oppløsning i 1 N HCl og tilsetning av vandig ammoniakk, deretter ved tre krystalliseringer fra benzen, smeltepunkt 170° - 175°C .

Metylbroimid i acetone omdannet basen til metobromidsaltet, smeltepunkt 215° - 218°C . Behandling av saltet med 2 N natriumhydroksyd ga 3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-metylen-4-oksoindol, smeltepunkt 217° - 218°C .

Når metylenforbindelsen ble oppvarmet under tilbakebøp med piperidin i etanol i 8 timer ble det dannet en ny Mannich-base (den tilsvarende piperidinometylforbindelse) og den smeltet ved 165° - 167°C . Dens hydrokloridsalt smeltet ved 190° - 192°C . Når 3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-metylen-4-oksoindol behandles med de respektive baser oppnåes følgende forbindelser. (Noen av forbindelsene renses i form av deres salter).

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-5-(2-metoksyetylamino)metyl-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 108° - 109°C ,

5-(2-etoksyetylamino)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 101° - 102°C ,

3-etyl-5-(etylamino)metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 150° - 151°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-(3-morfolinopropylamino)metyl-4-oksoindol-dihydrobromid, smeltepunkt 154°C (dekom.),

126526

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-5-(2-hydroksy-1-metyletylamino)metyl-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 172°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-5-(2-hydroksyetylaminometyl-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 161°C - 163°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-[(4-pyridylmetylaminometyl]indol, smeltepunkt 209°C - 214°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-3-[(3-pyridylaminometyl]indol, smeltepunkt 185°C - 187°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-(2,2-dimetylhydrazinometyl-4-oksoindol-hydrobromid, smeltepunkt 202°C - 203.5°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-[(α-metylfenetylaminometyl]indol-hydroklorid, smeltepunkt 186°C - 189°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-[(3-piperidylmetylaminometyl]indol, smeltepunkt 142°C - 144°C,

5-[3-(dimetylaminometylaminometyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol-hydrobromid, smeltepunkt 165°C - 166°C,

5-[2-(dimetylaminometylaminometyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol-hydrobromid, smeltepunkt 168 - 169.5°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-[(di-2-propynylaminometyl]indol, smeltepunkt 143°C - 145°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-5-(metallylamino)metyl-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 113°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-5-[(2-tetrahydropyranylmetyl)aminometyl-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 135°C - 136°C,

3-etyl-5-[(heksametylenimino)aminometyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol-hydrobromid-isopropanolat, smeltepunkt 89°C - 90°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-[(1H-tetrazol-5-yl-aminometyl]indol, smeltepunkt 234°C,

5-allylaminometyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 130°C - 131.5°C,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-[(2-propynylaminometyl]indol-hydroklorid, smeltepunkt 204°C - 204.5°C,

5-cyklopropylaminometyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 155°C - 156°C,

126526

5-[(2,2-dietoksyetyl)amino]metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 95° - 96°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-(morfolinoamino)metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 137° - 138.5°C ,

5-(dibutylamino)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 98° - 100°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-(4-metylpiperidino)metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 167° - 169°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-[(4-propylpiperidino)-metyl]indol, smeltepunkt 161° - 162.5°C ,

5-(4-benzylpiperidino)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol-hidroklorid, smeltepunkt 182°C ,

5-(4-karbamoylpiperidino)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 210° - 212°C ,

5-[benzyl(2-propynyl)amino]metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol-hidroklorid, smeltepunkt 197° - 198°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-5-(p-metoksybenzylamino)metyl-2-metyl-4-oksoindol-hidroklorid, smeltepunkt 123° - 125°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-[(2,2-difenyletylamino)-metyl]indol, smeltepunkt 136° - 138°C ,

5-(9-acridinylamino)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 223° - 226°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-[metyl(2-propynyl)amino]metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 130° - 130.5°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-5-(heksametylenimino)metyl-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 168° - 169.5°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-(metylfenetylamino)metyl-4-oksoindol-hidroklorid, smeltepunkt 187° - 189°C ,

3-etyl-5-(furfurylmetylamino)metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 103° - 104°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-[[4-(3-fenylpropyl)piperidino]metyl]indol-hidroklorid, smeltepunkt 174° - 176°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-morfolinometyl-4-oksoindol-hidroklorid, smeltepunkt 192.5° - 193°C ,

126526

5-(benzylmetylamino)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-indol, smeltepunkt 130° - 132°C ,

5-butylaminometyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 131°C ,

5-(4-etoksykarbonyl-4-fenylpiperidino)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 188° - 189.5°C ,

5-(1-adamantanaminometyl)-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-indol, smeltepunkt 171°C ,

3-etyl-5-(2-etyl-1-aziridiny)l)metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-indolcitrat, smeltepunkt 145° - 150°C (dekomp.),

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-pyrrolidiny)metylindol, smeltepunkt 170° - 172°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-tiomorfolin)metylindol, smeltepunkt 175° - 176°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-(4-fenyl-1-piperaziny)l)metylindol-hydroklorid, smeltepunkt 190° - 192°C ,

5-(4-benzyl-1-piperaziny)l)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 186° - 188°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-(4-metyl-1-piperaziny)l)metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 148° - 149°C ,

5-[(3-azabicyklo[3.2.2]non-3-yl)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 221° - 233°C ,

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-5-(2,6-dimetylmorfolino)metyl-4-oksoindol, smeltepunkt 160°C .

Eksempel 5

4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-5-(4-fenylpiperaziny)l)metyl-3-propylindol.

5-(dimetylamino)metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-3-propylindol ble fremstilt fra 4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-3-propylindol, dimetylaminhydroklorid og paraformaldehyd fulgt av behandling med base som beskrevet i eksempel 3. Basen ble omdannet til

126526

metobromidet, smeltepunkt 221° - 222°C . Behandling med 2 N natriumhydroksyd ga metylenforbindelsen, smeltepunkt 179° - 181°C som deretter ble omsatt med N-fenylpiperazin og dette ga sluttproduktet, smeltepunkt 169° - 171°C . Omsetning av den samme metylenforbindelsen med propargylamin gir 4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-okso-3-propyl-5-[(2-propynylamino)metyl]indol-hydroklorid. $1/4 \text{ H}_2\text{O}$, smeltepunkt 175° - 179°C .

Eksempel 6

4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimetyl-4-okso-5-[(4-fenylpiperazinyl)metyl]-isoindol.

En blanding av 6.0 g 4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimetyl-5-metylen-4-oksoisoindol, 6.0 g N-fenylpiperazin og 50 ml metanol ble oppvarmet under tilbakesløp i 20 timer. Ved inndampning av etanol og fortynning med eter utkrystalliserte produktet seg. Det smeltet ved 184° - 185.5°C etter omkrystallisering fra metanol.

4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimetyl-5-metylen-4-oksoindol-forbindelsen som ble benyttet som utgangsmateriale i dette eksempel ble laget som følger: 2,5-dimetylpyrrol ble omsatt med ravsyreanhydrid og borttrifluorid-eterat i benzenoppløsning og dette ga 2,5-dimetyl- γ -oksopyrrol-3-smørsyre, smeltepunkt 154° - 156°C som deretter ved reduksjon med hydrazin og alkoholisk kaliumhydroksyd ved 190°C ga 2,5-dimetylpyrrol-3-smørsyre. Den reduserte syre ble ikke rensset, men ble ringsluttet direkte med polyfosforsyre og dette ga 4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimetyl-4-oksoisoindol, smeltepunkt 150.5° - 151.5°C . Den sistnevnte forbindelsen ble omsatt med dimetylaminhydroklorid og paraformaldehyd i tilbakesløpskokende etanol og dette ga 4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimetyl-5-(dimetylamino)metyl-4-oksoisoindol-hydroklorid, smeltepunkt 188° - 189.5°C . Hydrokloridet ble oppløst i vann og behandlet med vandig natriumhydroksyd for å gi basen, smeltepunkt 169° - 170°C . Basen ble oppløst i aceton og omdannet med metylbromid til metobromidsaltet, smeltepunkt 236° - 238°C . Når den sistnevnte forbindelse ble oppløst i vann og gjort basisk med vandig natriumhydroksyd, utskilte den gule metylenforbindelsen seg, smeltepunkt 150° - 151°C etter omkrystallisering fra alkohol.

På lignende måte reagerer 4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimetyl-5-metylen-4-oksoisoindol med morfolin og gir 4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimetyl-5-morfolinometyl-4-oksoisoindol, smeltepunkt 148° - 149°C (hydroklorid; smeltepunkt 172° - 174°C) og med cykloheksylamin til

126526

5-cykloheksylaminometyl-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-dimetyl-4-oksoisoindol, smeltepunkt 127° - 128°C .

Eksempel 7

4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3-trimetyl-5-morfolinometyl-4-oksoisoindolhydroklorid.

En blanding av 5.5 g 4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3-trimetyl-5-metylen-4-oksoisoindol og 25 ml morfolin ble oppvarmet under tilbake-løp i 24 timer. Overskudd morfolin ble fjernet og resten stivnet ved fortynning med vann. Det faste stoffet ble oppsamlet og smeltet ved 97° - 98.5°C ved omkrystallisering fra cykloheksanbenzen. Produktet ble omdannet til dets hydrokloridsalt, smeltepunkt 213° - 214°C .

4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3-trimetyl-5-metylen-4-oksoisoindolforbindelsen som ble benyttet som utgangsmateriale i dette eksempel, ble laget som følger: 1,2,5-trimetylpyrrol ble omdannet med ravsyreanhydrid og bortrifluorideterat i benzenoppløsning til 1,2,5-trimetyl- γ -oksopyrrol-3-smørsyre, smeltepunkt 162.5° - 163.5°C , som deretter ble redusert med hydrazinhydrat og kaliumhydroksyd ved 190°C til 1,2,5-trimetylpyrrol-3-smørsyre. Den reduserte syren ble ikke rensset, men ble ringsluttet direkte med polyfosforsyre til 4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3-trimetyl-4-oksoisoindol, smeltepunkt 82° - 83°C . Denne forbindelse ble omsatt med dimetylaminhydroklorid og paraformaldehyd i tilbakeløpskokende etanol hvilket ga 4,5,6,7-tetrahydro-1,2,3-trimetyl-5-(dimetylamino)metyl-4-oksoisoindolhydroklorid, smeltepunkt 195° - 196°C . Hydrokloridet ble oppløst i vann og behandlet med vandig natriumhydroksyd og ga den oljeaktige frie base. Basen ble oppløst i aceton og omdannet til metobromidsaltet, smeltepunkt 197° - 200°C , med metylbromid. Metobromidsaltet ga ved behandling med vandig natriumhydroksyd den gule metylenforbindelsen, smeltepunkt 103° - 104°C .

Eksempel 8

4,5,6,7-tetrahydro-2,3,6-trimetyl-5-morfolinometyl-4-oksoindolhydroklorid.

Ved bruk av den samme fremgangsmåte som i eksempel 4 ble 4,5,6,7-tetrahydro-2,3,6-trimetyl-5-metylen-4-oksoindol, smeltepunkt 203°C etter omkrystallisering fra isopropanol, fremstilt fra 4,5,6,7-tetrahydro-2,3,6-trimetyl-4-oksoindol, smeltepunkt 205.5°C , som ble omdannet til 5-(dimetylamino)metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2,3,6-trimetyl-4-oksoindol, smeltepunkt 152° - 155°C , fra hvilken metylenforbindelsen ble fremstilt under anvendelse av tilsvarende metobromid, smeltepunkt 237°C - 239°C . Omsetning av metylenforbindelsen med morfolin, piperi-

126526

din og cyklopropylamin ga henholdsvis:

4,5,6,7-tetrahydro-2,3,6-trimetyl-5-morfolinometyl-4-oksoindolhydroklorid . $\frac{1}{2}$ C₂H₅OH, smeltepunkt 181° - 182°C etter omkrystallisering fra etanolaceton,

4,5,6,7-tetrahydro-2,3,6-trimetyl-4-okso-5-piperidinometyllindol, smeltepunkt 165° - 166°C etter omkrystallisering fra toluen,

5-(cyklopropylamino)metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2,3,6-trimetyl-4-oksoindolhydroklorid . $\frac{1}{2}$ C₂H₅OH, smeltepunkt 198°C (dekom.) etter omkrystallisering fra etanol-aceton.

Eksempel 9

2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl-2-(4-fenylpiperazinyl)keton.

2-(dimetylamino)-etyl-2,4,5-trimetylpyrrol-3-yl-keton-metjodid (17.5 g, 0.05 mol), smeltepunkt 206° - 207°C og 8.1 g N-fenylpiperazin (0.05 mol), ble oppvarmet under tilbake-løp i 400 ml vannfri etanol. Metjodidet oppløste seg og trimetylamingass ble avgitt. Etter 1 time ble oppløsningen hellt i en blanding av 300 g is og 50 ml vandig ammoniakk. Produktet utskilte seg og stivnet. Ved omkrystallisering fra toluen smeltet forbindelsen ved 132° - 133°C og var identisk med produktet fra eksempel 1.

Eksempel 10

4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-4-okso-5-[(4-fenylpiperazinyl)metyl]-indol.

En blanding av 6.9 g 4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dimetyl-4-okso-5-piperidinometyllindolmetjodid (laget som beskrevet i eksempel 3), 2.85 g N-fenylpiperazin og 300 ml etanol ble oppvarmet under tilbake-løp inntil en klar oppløsning ble oppnådd. Ved konsentrasjon til 40 ml og etter opphold i et kjøleskap utkrystalliserte produktet seg. Det smeltet ved 215° - 216°C ved omkrystallisering fra etanol.

Eksempel 11

3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-5-(4-hydroksy-4-fenylpiperidino)metyl-2-metyl-4-oksoindol.

5-(dimetylamino)metyl-3-etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyl-4-oksoindol-metobromid (16.45 g, 0.05 mol) og 8.9 g 4-fenyl-4-piperidindiol (0.05 mol) ble kokt under tilbake-løp i 150 ml etanol og et dampbad i 2 timer. Metobromidet oppløste seg i løpet av 10 minutter og trimetylamin ble avgitt. Oppløsningen ble konsentrert til 50 ml og hellt i et overskudd ammoniakkvann. Et fast amin ble bunnfelt og dette ble filtrert, vasket med vann, tørket og krystallisert to ganger fra dioksan, deretter to ganger fra benzen, smeltepunkt 185° - 186°C.

Eksempel 121,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-4-okso-3-piperidinometylkarbazol.

1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-3-(dimetylamino)metyl-4-oksokarbazol, smeltepunkt 172° - 173.5°C , ble laget fra 1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-4-oksokarbazol, dimetylamino-hydroklorid og paraformaldehyd ved hjelp av den metode som er angitt i eksempel 3. Basen ble oppløst i aceton og behandlet med metylbromidgass. Metobromidsaltet krystalliserte seg raskt fra oppløsningen og etter tørking smeltet det ved 217° - 219°C (dekomp.). Metobromidet ble oppløst i 30 % vandig metanol og 1 N natriumhydroksydoppløsning ble tilsatt. 1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-3-metylen-4-oksokarbazol utskilte seg i form av gule krystaller ved krystallisering fra etanol og smeltet ved 219° - 220°C . Sluttproduktet ble oppnådd ved å oppvarme metylenforbindelsen under tilbakesløp med piperidin i etanol i 8 timer.

Eksempel 132-(dimetylamino)etyl-4,5,6,7-tetrahydro-2-metyllindol-3-yl-ketonisopropanolat-hydroklorid.

10.5 g 4,5,6,7-tetrahydro-2-metyllindol-3-yl-metylketon [fremstilt ifølge Treibs og Dinelli, Ann. Chem. 517, 152-169 (1935)], 7 g dimetylamino-hydroklorid og 3 g paraformaldehyd, ble kokt under tilbakesløp i 150 ml etanol og under nitrogen i 20 timer, oppløsningen ble fordampet i vakuum, resten ble opptatt i fortynnet HCl, filtrert, gjort alkalisk med ammoniakk, holdt under kjøling natten over, hvorefter et halvfast amin ble frafiltrert og dette ble gjenoppløst i fortynnet HCl, filtrert og utfelt på nytt med ammoniakk. Det resulterende halvfast stoff smeltet etter tørking ved 105° - 109°C . Etter oppløsning i isopropanol ble hydrokloridet fremstilt ved tilsetning av HCl i isopropanol og det resulterende salt ble omkrystallisert fra isopropanoleter (2:1) og dette ga et fast stoff som krystalliserte med 1 mol isopropanol, smeltepunkt 73° - 75°C .

Eksempel 145-(cyklopropylamino)metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,3-dimetylcyklohepta[b]pyrrol-4(1H)-on-hydroklorid.

På samme måte som i eksempel 8, ble 5,6,7,8-tetrahydro-2,3-dimetyl-5-metylcyklohepta[b]pyrrol-4(1H)-on, smeltepunkt 162° - 163.5°C etter omkrystallisering fra 50 % vandig alkohol syntetisert fra 5,6,7,8-tetrahydro-2,3-dimetylcyklohepta[b]pyrrol-4(1H)-on, smeltepunkt 177° - 178°C , som ble omdannet til 5-(dimetylamino)metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,3-dimetylcyklohepta[b]pyrrol-4(1H)-on, smeltepunkt 117° -

118°C etter omkrystallisering fra benzen-cykloheksan, og fra denne forbindelse ble metylenforbindelsen fremstilt via tilsvarende metobromid, en forbindelse med et ubestemt smeltepunkt. 5-metylenforbindelsen ble deretter omsatt med cyklopropylamin og morfolin hvilket ga 5-(cyklopropylamino)metyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,3-dimetylcyklohepta[b]pyrrol-4(1H)-on-hydroklorid, smeltepunkt 181° - 182°C etter omkrystallisering fra vannfri isopropylalkohol, og

5,6,7,8-tetrahydro-2,3-dimetyl-5-morfolinometylcyklohepta[b]pyrrol-4(1H)-on, smeltepunkt 147° - 147.5°C.

Eksempel 15

5,6-dihydro-1,3-dimetyl-5-piperidinometylcyklohepta[c]pyrrol-4(2H)-on.

Ved bruk av samme fremgangsmåte som i eksempel 4 ble 5,6-dihydro-1,3-dimetylcyklohepta[c]pyrrol-4(2H)-on, smeltepunkt 244° - 246°C etter omkrystallisering fra toluen, fremstilt og omdannet til Mannich-basen 5-(dimetylamino)metyl-5,6-dihydro-1,3-dimetylcyklopenta[c]pyrrol-4(2H)-on, isolert i form av dens hydrokloridsalt, som etter omkrystallisering fra et stort overskudd av vannfri etanol, smeltet ved 230° - 231°C (dekomp.). Denne sistnevnte forbindelse ble omdannet til det tilsvarende metobromid, som i uren tilstand ble omsatt med piperidin og med morfolin ved hjelp av samme fremgangsmåte som i eksempel 11, og dette ga henholdsvis:

5,6-dihydro-1,3-dimetyl-5-piperidinometylcyklopenta[c]pyrrol-4(2H)-on, smeltepunkt 151° - 152.5°C etter omkrystallisering fra benzen-heksan, og

5,6-dihydro-1,3-dimetyl-5-morfolinometylcyklopenta[c]pyrrol-4(2H)-on, smeltepunkt 145° - 148°C etter omkrystallisering fra benzen-heksan.

Eksempel 16

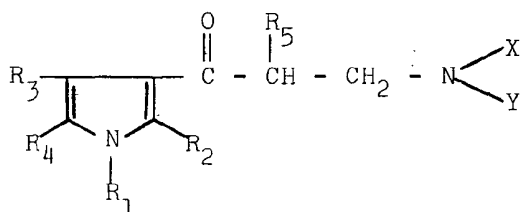
5-dimetylamino)metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dimetylcyklohepta[c]-pyrrol-4(2H)-on.

Under anvendelse av samme fremgangsmåte som i eksempel 4, ble 5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dimetylcyklohepta[c]pyrrol-4(2H)-on, smeltepunkt 136° - 137°C etter omkrystallisering fra heksan-benzen, omdannet til 5-(dimetylamino)metyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dimetylcyklohepta[c]pyrrol-4(2H)-on, smeltepunkt 128° - 131°C etter omkrystallisering fra heksan-benzen.

P a t e n t k r a v

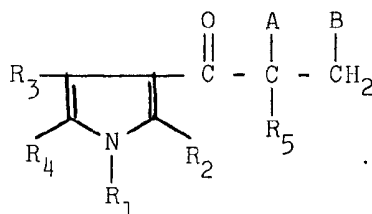
Fremgangsmåte til fremstilling av substituerte 2-aminoalkylpyrrol-3-yl-ketoner med den generelle formel:

126526



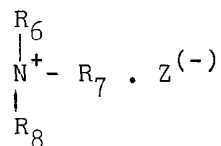
hvor R_1 er hydrogen, en lavere alkylgruppe med høyst 6 karbonatomer, fenyl, fenylalkyl hvor alkylgruppen har høyst 3 karbonatomer, substituert fenyl eller substituert fenylalkyl hvor substituenten i fenylringen er halogen, alkyl med høyst 4 karbonatomer, alkoksy med høyst 4 karbonatomer eller halogenert alkyl med høyst 4 karbonatomer, eller 2-, 3- eller 4-pyridyl; R_2 , R_3 og R_4 er alkyl, alkenyl eller cykloalkyl med høyst 8 karbonatomer, fenyl, halogenfenyl, (lavere-alkoksy)-fenyl, tienyl, furyl eller benzyl; idet R_3 og R_4 kan være forbundet som bestanddel av en alicyklisk ring med høyst 8 karbonatomer; R_5 er hydrogen, alkyl, alkenyl eller cykloalkyl med høyst 8 karbonatomer, fenyl eller benzyl; idet R_2 og R_5 kan være forbundet som bestanddel av en alicyklisk ring med høyst 8 karbonatomer; hvorved en 5-amino-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oksoindolforbindelse, dersom denne dannes, kan være substituert med en lavere-alkylgruppe festet til indolforbindelsens karbonatom 6 eller 7; idet R_3 og R_5 kan være forbundet som bestanddel av en alicyklisk ring med høyst 8 karbonatomer; og hvor X og Y er like eller forskjellige og hver er hydrogen, lavere-alkyl, lavere-alkenyl, lavere-alkynyl, lavere-cykloalkyl, hydroksy-lavere-alkyl, lavere-alkoksy-lavere-alkyl, di(lavere-alkoksy)-lavere-alkyl, di(lavere-alkyl)-amino, di(lavere-alkyl)amino-lavere-alkyl, lavere-alkanoyloksy-lavere-alkyl, karbamylloksy-lavere-alkyl, fenyl-lavere-alkyl, en monoheterocyklisk ring med høyst 8 ledd som kan inneholde ett eller flere nitrogenatomer og/eller et oksygenatom, og en heterocyklo-lavere-alkylgruppe hvor den heterocykliske del er en monocyklisk ring med høyst 8 ledd som kan inneholde et nitrogenatom og/eller et oksygenatom; eller hvor X og Y sammen med nitrogenatomet til hvilket de er festet danner en mettet eller umettet mono- eller bi-cyklisk heterocyklisk rest med høyst 10 ledd, som kan inneholde ett eller flere nitrogenatomer og/eller et oksygen- eller svovelatom, k a r a k-
 t e r i s e r t v e d a t e t a l k e n y l p y r r o l - 3 - y l - k e t o n m e d f o r m e l e n :

126526



II

hvor enten A og B sammen danner en enkelt binding, eller når A er hydrogen er B



hvor $\text{R}_1 - \text{R}_5$ har den ovenfor angitte betydning, R_6 , R_7 og R_8 er laverealkyl med høyst 4 karbonatomer, eller R_6 og R_7 sammen med nitrogenatomet de er festet til danner en ring med høyst 7 karbonatomer; og $\text{Z}^{(-)}$ er et uorganisk anion, omsettes med en base med formelen:



hvor X og Y har den ovenfor angitte betydning.

Anførte publikasjoner:

Belgisk patent nr. 670796, 670798