

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157920 B

(21) Patentansøgning nr.: 3570/81

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 209/14

(22) Indleveringsdag: 11 aug 1981

(41) Alm. tilgængelig: 13 feb 1982

(44) Fremlagt: 05 mar 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 aug 1980 GB 8026286

(71) Ansøger: *Glaxo Group Limited; Clarges House; 6-12 Clarges Street; London W1Y 8DH, GB

(72) Opfinder: David Edmund *Bays; GB, Colin Frederick *Webb; GB, Michael Dennis *Dowle; GB

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af indolderivater

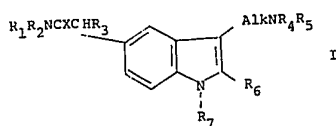
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 4255/79

(57) Sammendrag:

3570-81

Forbindelser med den almene formel I

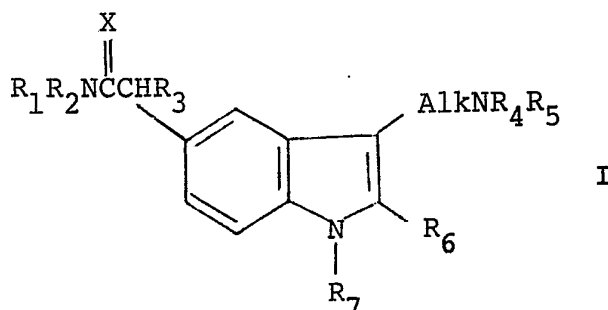


hvor R_1 , R_3 , R_4 , R_6 og R_7 , som kan have samme eller forskellig betydning, hver betegner hydrogen eller alkyl, R_2 betegner hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, cycloalkyl eller alkenyl, eller R_1 og R_2 sammen med det nitrogenatom, til hvilket de er knyttet, danner en mættet monocyclisk 5- - 7-leddet ring, som eventuelt kan indeholde en yderligere heterofunktion, R_5 betegner hydrogen, alkyl eller alkenyl, eller R_4 og R_5 sammen danner en aralkyliden-gruppe, Alk betegner en alkylenkæde med 2 eller 3 carbonatomer, som kan være usubstitueret eller substitueret med ikke flere end 2 C_{1-3} -alkylgrupper, og X betegner oxygen eller svovl, samt fysiologisk tolerable salte og solvater og bioprecursorer derfor, fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

Forbindelserne med formelen I kan anvendes til behandling af migræne.

DK 157920 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af indolderivater med den almene formel I



- 5 hvor R_1 , R_3 , R_4 , R_6 og R_7 , som kan have samme eller forskellig betydning, hver betegner hydrogen eller C_{1-6} -alkyl, R_2 betegner hydrogen, C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{5-7} -cycloalkyl eller C_{3-6} -alkenyl, eller R_1 og R_2 sammen med det nitrogenatom, til hvilket de er bundet, danner en mættet monocyclisk 5--7-leddet ring, som eventuelt indeholder et oxygenatom eller gruppen NR_8 , hvor R_8 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl, R_5 betegner hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller C_{3-6} -alkenyl, eller R_4 og R_5 sammen danner en benzylidengruppe, Alk betegner ligekædet alkylen indeholdende 2 eller 3 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med højst 2 C_{1-3} -alkylgrupper, og X betegner oxygen eller svovl, hvorhos "aryl" betegner phenyl, der eventuelt er substitueret med én eller to substituenten valgt blandt C_{1-6} -alkyl, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy og halogen, eller fysiologisk tolerable syreadditionssalte eller solvater deraf.

De fremstillede forbindelser omfatter alle optiske isomerer deraf og deres racemiske blandinger.

- Blandt substituenten på phenylgruppen omfatter C_{1-6} -alkoxy fx methoxy, og halogen omfatter fx fluor eller chlor.

Egnede fysiologisk tolerable syreadditionssalte af indolerne med den almene formel I omfatter syreadditionssalte med organiske eller uorganiske syrer, fx hydrochlorider, hydrobromider, sulfater,

fumarater og maleater. Andre salte kan være nyttige ved fremstillingen af forbindelser med formlen I, fx creatininsulfataddukter.

- De her omhandlede forbindelser ligner methysergid i kontraktion af
- 5 fra hunde isoleret saphenalvenestrimmel (E. Apperley et al., *Br. J. Pharmacol.*, 1980, 68, 215-224) og ligesom methysergid har de ringe effekt på blodtrykket i den DOCA-hypertensive rotte. Methysergid er kendt for at være nyttig ved behandlingen af migræne og giver en selektiv forøgelse af halsåremodstanden i den anæstetiserede hund.
- 10 Det er foreslået (P.R. Saxena., *Eur. J. Pharmacol.*, 1974, 27, 99-105), at dette er basis for dets virkning. De forbindelser, der er testet, viser en lignende virkning i den anæstetiserede hund, og de her omhandlede forbindelser er således potentielt nyttige til behandlingen af migræne.
- 15 Fra dansk patentansøgning nr. 4255/79 kendes indolderivater, som imidlertid adskiller sig fra de foreliggende forbindelser ved, at gruppen R_1R_2NCX er bundet direkte til indolkernen, og ikke som i den ovenstående almene formel I er adskilt fra indolkernen ved en eventuelt alkylsubstitueret methylen gruppe. Det er i ansøgningen anført,
- 20 at de kendte forbindelser har antihypertensive egenskaber som påvist ved deres virkning i DOCA-rottetesten samt at visse af forbindelserne kan være nyttige ved behandling af migræne. De ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser har imidlertid kun lille virkning i DOCA-rottetesten og
- 25 har derfor ingen antihypertensiv virkning.

- For udvalgte repræsentanter af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser blev der bestemt ækvipotente koncentrationsforhold i forhold til 5-hydroxytryptamin, idet målingerne blev udført ved metoden beskrevet af W. Feinink, P.P.A. Humphrey og
- 30 A.D. Watts i *Br. J. Pharmacol.*, 1981, 73, s. 1918-1928.

Endvidere blev forbindelsernes indflydelse på det systoliske blodtryk målt ved, at metacorticoidhypertension blev induceret i hooded AH-hanrotter (Lister-PVG/afledte) ved implantering af en 75 mg tablet af deoxycorticosteronacetat. Der blev givet saltvand (0,89%) *ad libitum*.

Den aktive forbindelse blev administreret intraperitonealt i en dosis på 10 mg/kg, og det systoliske blodtryk blev målt efter 1 time.

Resultater

Ved afprøvning i isolerede saphenalvenestrimler fra hunde var produkterne fra eksemplerne 1-7 og 9 op til 50 gange mindre potente end 5-hydroxytryptamin.

Der var ingen signifikant forandring i det systoliske blodtryk i rotterne efter administration af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

10 I almindelighed udviste forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ingen toksiske virkninger ved administration til rotter i en dosis på 10 mg/kg intraperitonealt.

Den foreliggende opfindelse muliggør således et farmaceutisk præparat, der er egnet til anvendelse i humanmedicinen, hvilket præparat indeholder mindst én forbindelse med formlen I, et fysiologisk tolerabelt salt eller solvat (fx hydrat) deraf og er formuleret til 15 administration ad en hvilken som helst hensigtsmæssig vej. Sådanne præparater kan formuleres på konventionel måde under anvendelse af én (ét) eller flere farmaceutisk tolerable bærere eller excipients.

20 De her omhandlede forbindelser kan således formuleres til oral, buccal, parenteral eller rektal administration eller i en form, der er egnet til administration ved inhalation eller indsufflering.

En foreslået dosis af de her omhandlede forbindelser til oral, parenteral eller buccal administration til et menneske til behandling af 25 migræne er fra 0,1 til 100 mg af den aktive bestanddel pr. enhedsdosis, som fx kan administreres 1-4 gange daglig.

Aerosolformuleringer udføres fortrinsvis således, at hver afmålt dosis eller "pust" af aerosol indeholder fra 20 μ g til 1000 μ g af en af de her omhandlede forbindelser. Den totale daglige dosis med en 30 aerosol vil ligge i området fra 100 μ g til 10 mg. Administrationen

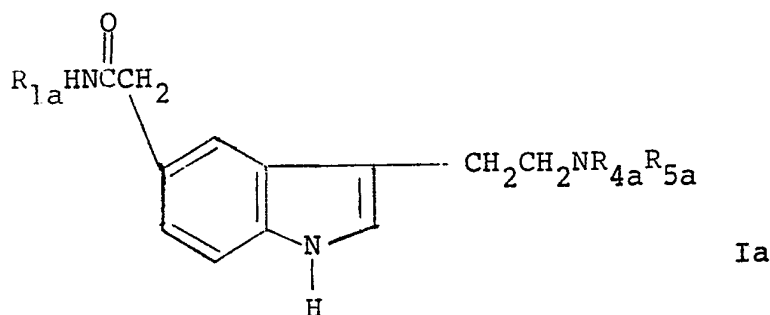
kan ske adskillige gange dagligt, fx 2, 3, 4 eller 8 gange, idet der
fx gives 1, 2 eller 3 doser hver gang. Den totale daglige dosis og
den afmålte dosis, der afgives af kapsler eller patroner i en
inhalator eller puster kan være den dobbelte af koncentrationen med
5 aerosolformuleringer.

En foretrukken klasse af forbindelser angivet med den almene formel I
er den, hvor R_1 betegner hydrogen, og R_2 betegner hydrogen eller
alkyl med 1-3 carbonatomer, fx methyl. En anden foretrukken klasse
af forbindelser er den, hvor R_3 betegner hydrogen.

10 En yderligere foretrukken klasse af forbindelser er den, hvor Alk i
den almene formel I betegner en usubstitueret alkylengruppe med 2
carbonatomer. En yderligere foretrukken klasse af forbindelser er
den, hvor R_4 og R_5 , som kan have samme eller forskellig betydning,
hver betegner hydrogen, methyl eller ethyl, og R_6 og R_7 hver betegner
15 hydrogen. Det foretrækkes, at det totale antal carbonatomer i R_4 og
 R_5 tilsammen ikke overstiger 2.

Forbindelser med den almene formel I, hvor X betegner oxygen,
foretrækkes også.

En foretrukken klasse af de her omhandlede forbindelser er den, der
20 angives med den almene formel Ia



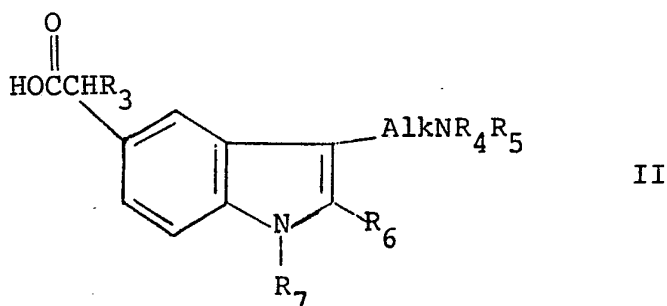
hvor R_{1a} betegner hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, fx
methyl, ethyl eller isopropyl,
25 R_{4a} og R_{5a} , som kan have samme eller forskellig betydning, hver
betegner hydrogen, methyl eller ethyl, så at det samlede antal car-

bonatomer i R_{4a} og R_{5a} ikke overstiger to, eller R_{4a} og R_{5a} tilsammen betegner en benzylidengruppe, samt fysiologisk tolerable salte eller solvater (fx hydrater) deraf.

Særlig foretrukne af de omhandlede forbindelser omfatter 3-(2-aminomethyl)-1H-indol-5-acetamid og 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-acetamid samt deres fysiologisk tolerable salte eller solvater, fx hydrater.

Forbindelserne med den almene formel I eller fysiologisk tolerable syreadditionssalte eller solvater (fx hydrater) deraf kan fremstilles ved de fremgangsmådevarianter, der skitseres nedenfor. I nedenstående fremgangsmåder har R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X og Alk den i sammenhæng med den almene formel I angivne betydning, med mindre andet angives.

Ifølge en fremgangsmådevariant a) kan en forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner oxygen, fremstilles ved at kondensere en amin med formlen R_1R_2NH med en syre med den almene formel II



eller et acyleringsmiddel svarende dertil eller et salt (fx et organisk eller uorganisk syreadditionssalt såsom hydrochlorid-, hydrobromid-, sulfat- eller maleatsaltet eller creatininsulfatadduktet) eller et intermediært beskyttet derivat deraf.

Reaktionen, der indebærer kondensation af aminen på HNR_1R_2 med syren med den almene formel II udføres ønskeligt i nærværelse af et koblingsmiddel, fx carbonyldiimidazol eller N,N'-dicyclohexylcarbodiimid. Kondensationsreaktionen kan udføres i et egnet reaktionsmedium såsom en halogenalkan, fx dichlormethan, en nitril, fx

acetonitril, eller et amid, fx N,N-dimethylformamid, hensigtsmæssigt ved en temperatur fra -5 til +30°C. Omsætningen kan også udføres i fraværelse af et koblingsmiddel i et egnet reaktionsmedium såsom et carbonhydrid, fx toluen eller xylen, hensigtsmæssigt ved en

5 temperatur fra 50 til 120°C.

Acyleringsmidler svarende til syren med den almene formel II der kan anvendes ved fremstillingen af forbindelserne med formlen I omfatter syrehalogenider, fx syrechlorider. Sådanne acyleringsmidler kan fremstilles ved at omsætte en syre med den almene formel II eller et

10 salt eller et beskyttet derivat deraf med et halogeneringsmiddel såsom phosphorpentachlorid, thionylchlorid eller oxalylchlorid. Andre egnede acyleringsmidler, der kan anvendes ved fremstillingen af forbindelser med formlen I, omfatter alkylestere såsom methylestere, aktiverede estere, fx 2-(1-methylpyridinyl)esteren og

15 blandede anhydrider, fx blandet med et halogenformiat såsom lavere alkylhalogenformiat.

Kondensationsprocessen, som involverer acyleringsmidlerne kan udføres i et egnet reaktionsmedium, der kan være vandigt eller ikke- vandigt og hensigtsmæssigt ved en temperatur fra -70 til +150°C. Således kan

20 kondensationsreaktionen under anvendelse af et syrehalogenid, anhydrid eller aktiveret ester udføres i et reaktionsmedium såsom et amid, fx N,N-dimethylformamid, en ether, fx tetrahydrofuran, en nitril, fx acetonitril, en halogenalkan, fx dichlormethan eller blandinger deraf, eventuelt i nærværelse af en base såsom pyridin

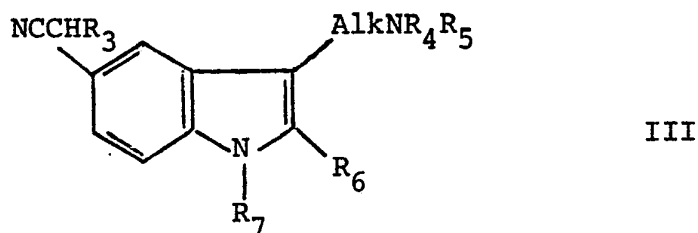
25 eller en tertiær amin, og fortrinsvis ved en temperatur fra -5 til +25°C. Kondensationsreaktionen under anvendelse af en alkylester kan udføres i et egnet reaktionsmedium såsom en alkohol, fx methanol, et amid, fx dimethylformamid, en ether, fx tetrahydrofuran eller blandinger deraf og hensigtsmæssigt ved en temperatur fra 0 til

30 100°C. I nogle tilfælde kan aminen HNR_1R_2 selv virke som reaktionsopløsningsmiddel.

Når det er ønsket at fremstille en forbindelse med formlen I, hvor R_1 og R_2 begge betegner hydrogen, kan ammoniak anvendes i form af vandig ammoniak eller i et opløsningsmiddel såsom methanol.

I henhold til en anden fremgangsmådevariant b) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor R_1 og R_2 betegner hydrogen, kan gruppen $-CXNH_2$ indføres ved, at en nitril med den almene formel III

5

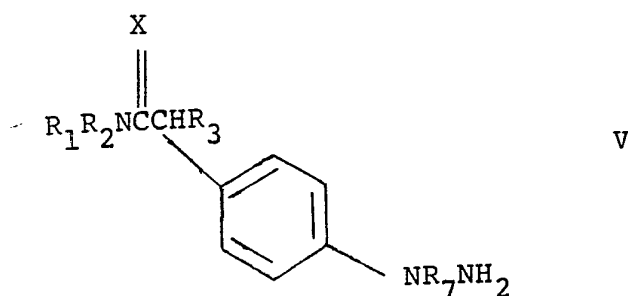


eller et salt eller et intermediært beskyttet derivat deraf omsættes med en egnet oxygen-eller svovlholdig forbindelse.

Fx kan til fremstilling af en forbindelse med formelen I, hvor X betegner oxygen, en nitril med den almene formel III hydrolyseres med en syre eller en base under kontrollerede betingelser. Således kan fx nitrilen med formelen III opvarmes sammen med koncentreret svovlsyre, koncentreret saltsyre, en blanding af koncentreret svovlsyre, eddikesyre og vand (1:1:1), polyphosphorsyre, natrium-tert.-butoxid i tilbagesvalende tert.butanol, natriumhydroxid i vandig ethanol i nærværelse af hydrogenperoxid, en base i form af en harpiks eller bortrifluorid i eddikesyre.

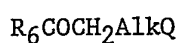
I henhold til et andet eksempel til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor X betegner svovl, opvarmes en nitril med den almene formel III ved en temperatur fra 20 til 115°C sammen med phosphorpentasulfid i et opløsningsmiddel såsom pyridin eller behandles med hydrogensulfid i dimethylformamid i nærværelse af triethylamin, hensigtsmæssigt ved en temperatur fra 20 til 100°C.

I henhold til en anden fremgangsmådevariant c) kan forbindelser med formelen I fremstilles ved, at en eventuelt ved omsætning af en forbindelse med den almene formel V



eller et salt deraf med en forbindelse med den almene formel VI

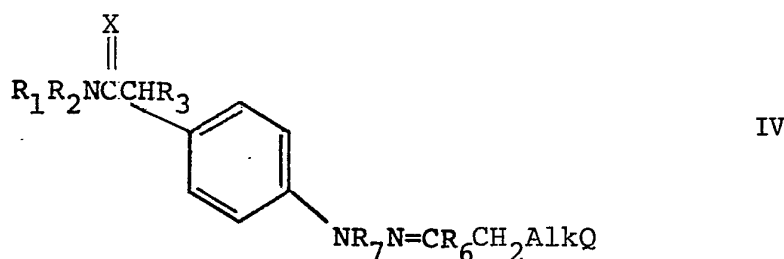
5



VI

hvor Alk har den ovenfor angivne betydning og Q har den nedenfor angivne betydning eller et salt eller et intermediært beskyttet derivat deraf (såsom en acetal eller ketal, fx dannet med et tilsvarende alkylorthoformiat) fremstillet forbindelse med den almene

10 formel IV



15 hvor Q betegner gruppen NR_4R_5 (eller et intermediært beskyttet derivat deraf) eller en fraspaltelig enhed såsom halogen, fx chlor, acetat, tosylat eller mesylat, cycliseres.

Egnede cycliseringsfremgangsmåder beskrives i "A Chemistry of Heterocyclic Compounds - Indoles Part I", kapitel II, udgivet af W. J. Houlihan (1972), Wiley Interscience, New York. Særlig hensigtsmæssige udførelsesformer for fremgangsmåden beskrives nedenfor.

20 Når Q betegner gruppen NR_4R_5 (eller et beskyttet derivat deraf) udføres fremgangsmåden fortrinsvis i et vandigt reaktionsmedium såsom en alkohol, fx methanol, i nærværelse af en syrekatalysator (i nogle

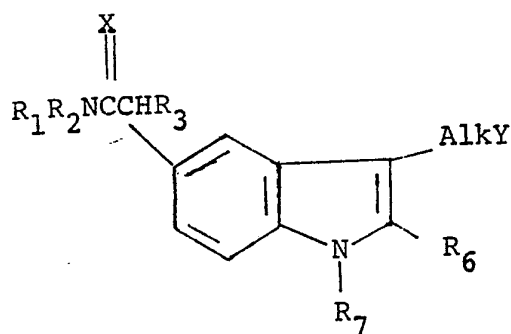
tilfælde kan syrekatalysatoren også fungere som løsningsmiddel). Egnede syrekatalysatorer omfatter uorganiske syrer såsom svovl- eller saltsyre og organiske carboxylsyrer såsom eddikesyre. Cycliseringen kan alternativt udføres i nærværelse af en Lewis-
5 syre såsom zinkchlorid i ethanol eller bortrifluorid i eddikesyre. Omsætningen kan hensigtsmæssigt udføres ved en temperatur fra 20 til 200°C, fortrinsvis fra 50 til 125°C.

Når Q betegner en fraspaltelig enhed såsom chlor, kan omsætningen udføres i et vandigt organisk opløsningsmiddel såsom en vandig alko-
10 hol, fx methanol, ethanol eller isopropanol) i fraværelse af en mineralsyre, hensigtsmæssigt ved en temperatur fra 20 til 200°C, fortrinsvis fra 50 til 125°C. Denne fremgangsmåde resulterer i dannelsen af en forbindelse med formlen I, hvor R_4 og R_5 begge betegner hydrogen.

15 Forbindelser med den almene formel IV kan isoleres som mellemprodukter under fremgangsmåden til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor en forbindelse med den almene formel V eller et salt eller beskyttet derivat deraf omsættes med en forbindelse med
20 formlen VI eller et salt eller et beskyttet derivat deraf i et egnet opløsningsmiddel såsom en vandig alkohol (fx methanol) ved en temperatur på fra fx 20 til 30°C. Når der anvendes en acetal eller ketal i en forbindelse med formlen VI, kan det være nødvendigt at udføre omsætningen i nærværelse af en syre, fx eddike- eller saltsyre.

25 Som belyst i de nedenstående fremgangsmådevarianter d) og e) kan substituenterne $-NR_4R_5$ eller $-AlkNR_4R_5$ indføres ved en række forskellige konventionelle teknikker, som fx kan indebære modifikation af en substituent i 3-stillingen eller direkte indføring af en aminoalkylsubstituent i 3-stillingen.

30 Således indebærer en yderligere fremgangsmådevariant d) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, at en forbindelse med den almene formel VII



VII

hvor Y betegner en let udskiftelig gruppe, eller et intermediært beskyttet derivat deraf omsættes med en amin med formelen R_4R_5NH .

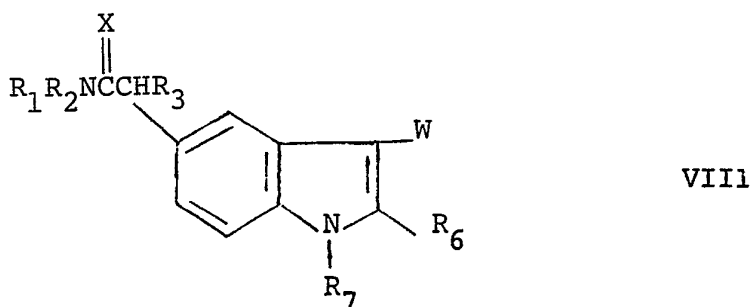
- 5 Udskiftningsreaktionen kan hensigtsmæssigt udføres på sådanne forbindelser med formlen VII, hvor substituentgruppen Y er et halogenatom, fx chlor, brom eller iod, eller en gruppe OR, hvor OR fx betegner en acyloxygruppe såsom acetoxy, chloracetoxy eller dichloracetoxy, trifluoracetoxy eller p-nitrobenzoyloxy eller en sulfonatgruppe, fx p-toluensulfonat.

Udskiftningsreaktionen udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel (eventuelt i nærværelse af vand), og eksempler derpå omfatter alkoholer, fx ethanol, ether, fx tetrahydrofuran, estere, fx ethylacetat, amider, fx N,N-dimethylformamid, og ketoner, fx acetone, ved en temperatur fra -10 til $+150^{\circ}C$, fortrinsvis fra 20 til $50^{\circ}C$.

Forbindelserne med den almene formel VII, hvor Y betegner halogen, kan fremstilles ved at omsætte en hydrazin med den almene formel V med et aldehyd eller en keton (eller et beskyttet derivat deraf) med formlen VI, hvor Q betegner halogen, i en vandig alkanol, fx methanol, indeholdende en syre, fx eddike- eller saltsyre. Forbindelser med formlen VII, hvor Y betegner en gruppe OR, kan fremstilles ud fra den tilsvarende forbindelse, hvor Y betegner en hydroxygruppe, ved acylering eller sulfonylering med de tilsvarende aktiverede specier, fx et anhydrid eller sulfonylchlorid, under anvendelse af konventionelle teknikker.

Mellemproduktalkoholen kan fremstilles ved cyclisering af en forbindelse med formel IV, hvor Q betegner en hydroxygruppe (eller et beskyttet derivat deraf) under standardbetingelser.

Forbindelser med formel I kan også fremstilles ved en anden fremgangsmådevariant e), som indebærer, at en forbindelse med den almene formel VIII



hvor W er en gruppe, der ved reduktion danner den ønskede AlkNR_4R_5 eller et intermediært beskyttet derivat deraf, eller et salt eller et intermediært beskyttet derivat deraf, reduceres.

De ønskede Alk- og NR_4R_5 -grupper kan dannes ved reduktionstrin, som foregår separat eller samtidig på en hvilken som helst hensigtsmæssig måde.

Grupper, som kan reduceres til gruppen Alk, omfatter tilsvarende umættede grupper og tilsvarende grupper, som indeholder enten en hydroxygruppe eller en carbonylfunktion.

Grupper, der kan reduceres til NR_4R_5 , hvor R_4 og R_5 begge betegner hydrogen, omfatter nitro-, azido-, hydroxyimino- og nitrilgrupper. I det sidstnævnte tilfælde giver reduktionen gruppen CH_2NH_2 , og således fås en methylengruppe i gruppen Alk.

Den ønskede NR_4R_5 -gruppe, hvor R_4 og/eller R_5 har en anden betydning end hydrogen, kan fremstilles ved reduktion af en nitril $(\text{CHR}_9)_n\text{CHR}_{10}\text{CN}$ eller et aldehyd $(\text{CHR}_9)_n\text{CHR}_{10}\text{CHO}$ (hvor R_9 og R_{10} , som kan have samme eller forskellig betydning, hver betegner hydrogen eller C_{1-3} -alkyl, og n er 0 eller 1) i nærværelse af en amin, $\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$.

- NR₄R₅-gruppen kan alternativt fremstilles ved omsætning af den tilsvarende forbindelse, hvor R₄ og/eller R₅ betegner hydrogen med en (et) tilsvarende aldehyd eller keton i nærværelse af et egnet reduktionsmiddel. I nogle tilfælde, fx ved indføring af gruppen R₅,
 5 hvor R₅ betegner benzyl, kan aldehydet, fx benzaldehyd, kondenseres med aminen, og det således dannede mellemprodukt kan derefter reduceres under anvendelse af et egnet reduktionsmiddel.

Eksempler på egnede grupper repræsenteret af substituenten W omfatter følgende:

- 10 TNO₂ (hvor T betegner Alk eller en alkenylgruppe svarende til gruppen Alk), AlkN₃; (CHR₉)_nCHR₁₀CN; (CHR₉)_nCOCHR₁₀Z; (CHR₉)_nCR₁₀=NOH; eller CH(OH)CHR₁₀NR₄R₅ (hvor R₉, R₁₀ og n har den ovenfor angivne betydning, Z betegner en azidogruppe N₃ eller en gruppe NR₄R₅, eller et beskyttet derivat deraf).
- 15 Det er klart, at valget af reduktionsmiddel og reaktionsbetingelser vil afhænge af arten af gruppen W og arten af andre grupper, der allerede er til stede i molekylet.

- Egnede reduktionsmidler, som kan anvendes i ovenstående fremgangsmåde, omfatter hydrogen i nærværelse af en metalkatalysator (undtagen
 20 når X betegner svovl) samt et alkalimetallborhydrid eller cyanoborhydrid, fx natriumborhydrid eller cyanoborhydrid (bortset fra det generelle tilfælde, når W indeholder en nitril- eller hydroxyimino-gruppe).

- Metalkatalysatoren kan fx være Raney-nikkel eller en ædelmetalkatalysator såsom platin, platinoxid, palladium eller rhodium, som
 25 kan være anbragt på en bærer, fx aktivkul eller kiselgur. Når der anvendes Raney-nikkel, kan hydrazin også anvendes som kilde for hydrogen.

- Reduktion i nærværelse af hydrogen og en metalkatalysator kan hensigtsmæssigt udføres i et opløsningsmiddel såsom en alkohol, fx
 30 ethanol, en ether, fx dioxan eller tetrahydrofuran eller en ester, fx ethylacetat, og ved en temperatur fra -10 til +50°C, fortrinsvis fra -5 til +30°C. Alkalimetallhydrid-cyanoborhydridreduktionen kan

hensigtsmæssigt udføres i en alkohol såsom propanol eller ethanol og ved en temperatur fra 10 til 100°C. I nogle tilfælde kan reduktionen under anvendelse af borhydrid udføres i nærværelse af cobaltochlorid.

- Således kan i henhold til en særlig udførelsesform for denne fremgangsmåde en forbindelse med formlen VIII, hvor W er gruppen $\text{CHR}_{10}^{\text{CN}}$, $\text{CHR}_9\text{CHR}_{10}^{\text{NO}_2}$, $\text{CH}=\text{CR}_{10}^{\text{NO}_2}$ eller $\text{CHR}_9\text{CR}_{10}^{\text{NOH}}$, reduceres, fx under anvendelse af hydrogen i nærværelse af en metalkatalysator såsom Raney-nikkel eller palladium.

- Ifølge en anden udførelsesform kan en forbindelse med formlen VIII, hvor W betegner gruppen $\text{COCHR}_{10}^{\text{Z}}$, fortrinsvis reduceres under opvarmning under anvendelse af fx natriumborhydrid i propanol. I henhold til en tredje udførelsesform for denne fremgangsmåde kan en forbindelse med formlen VIII, hvor W betegner gruppen AlkN_3 , eller $\text{CH}(\text{OH})\text{CHR}_{10}^{\text{NR}_4\text{R}_5}$, reduceres under anvendelse af fx hydrogen i nærværelse af en katalysator såsom palladium eller natriumborhydrid. Disse reagenter er også egnede til reduktiv alkylering af fx AlkNHR_5 i nærværelse af et (en) egnet aldehyd eller keton.

- Udgangsmaterialer eller mellemprodukter med formlen VIII kan fremstilles ved fremgangsmåder analoge med de i publiceret britisk patentansøgning nr. 2035310 og "A Chemistry of Heterocyclic Compounds - Indoles Part II", kapitel VI, udgivet af W. J. Houlihan (1972), Wiley Interscience, New York, beskrevne.

- Forbindelser med formlen VIII, hvor W betegner gruppen $(\text{CHR}_9)_n\text{CHR}_{10}^{\text{CHO}}$, kan fremstilles ved oxidation (fx med Jones-reagens) af en forbindelse med formlen VII, hvor Y betegner en hydroxygruppe. En forbindelse med formlen VIII, hvor W betegner gruppen $(\text{CHR}_9)_n\text{CR}_{10}^{\text{NOH}}$, kan fremstilles ved behandling af det tilsvarende aldehyd med hydroxylaminhydrochlorid under anvendelse af standardbetingelser.

- En intermediær forbindelse med formlen VIII, hvor W betegner gruppen AlkN_3 , kan fremstilles ud fra en forbindelse med formlen VII, hvor Y betegner halogen, under anvendelse af standardprocedurer.

Standardreduktionsmidler såsom natriumborhydrid kan anvendes til fremstilling af forbindelser med den almene formel VIII, hvor W betegner gruppen $\text{CH}(\text{OH})\text{CHR}_{10}\text{NR}_4\text{R}_5$, ud fra en tilsvarende forbindelse med formlen VIII, hvor W betegner gruppen $\text{COCHR}_{10}\text{NR}_4\text{R}_5$.

- 5 Nedenstående omsætninger i)-iv), kan, om ønsket, udføres i en hvilken som helst hensigtsmæssig rækkefølge efter en hvilken som helst af de ovenfor beskrevne fremgangsmåder:

- i) en forbindelse med den almene formel I, hvor X er oxygen, omdannes til en forbindelse, hvor X er svovl, ved omsætning med
10 en passende svovlholdig forbindelse, og/eller
- ii) en forbindelse med den almene formel I, hvor ét eller flere af symbolerne R_1 , R_2 , R_4 , R_5 og R_7 betegner hydrogen, C_{1-6} -alkyle-res, og/eller
- iii) eventuelle beskyttelsesgrupper fjernes, og/eller
- 15 iv) en forbindelse med den almene formel I eller et salt deraf omdannes til et fysiologisk tolerabelt salt eller solvat (fx hydrat) deraf.

Som anført ovenfor under i) kan en forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner svovl, fremstilles ud fra den tilsvarende for-
20 bindelse med formlen I, hvor X betegner oxygen, ved omsætning med en egnet svovlholdig forbindelse såsom phosphorpentasulfid. Omsætningen kan udføres i et organisk opløsningsmiddel, såsom pyridin ved en temperatur fra 20 til 115°C.

I henhold til ii) kan en forbindelse med den almene formel I, hvor ét
25 eller flere blandt symbolerne R_1 , R_2 , R_4 , R_5 og R_7 betegner alkyl-grupper, fremstilles ved alkylering ud fra de tilsvarende forbindelser med formlen I, hvor ét eller flere af symbolerne R_1 , R_2 , R_4 , R_5 og R_7 betegner hydrogen, ved omsætning med et egnet alkyleringsmiddel såsom et alkylhalogenid, alkyltosylat eller
30 dialkylsulfat. Alkyleringsreaktionen udføres hensigtsmæssigt i et inert opløsningsmiddel såsom et amid (fx dimethylformamid), en ether (fx tetrahydrofuran) eller et aromatisk carbonhydrid (fx toluen), fortrinsvis i nærværelse af en base. Egnede baser omfatter fx

alkalimetallhydrider såsom natriumhydrid, alkalimetallamider såsom natriumamid, alkalimetallcarbonater såsom natriumcarbonat og et alkalimetallalkoxid såsom natrium- eller kaliummethoxid, -ethoxid eller -tert.butoxid.

- 5 En særlig hensigtsmæssig fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor R_4 og/eller R_5 har en anden betydning en hydrogen, er reduktiv C_{1-6} -alkylering af den tilsvarende forbindelse, hvor R_4 og/eller R_5 betegner hydrogen, med et tilsvarende aldehyd eller en keton (fx acetone), i nærværelse af et egnet reduktionsmiddel. Aldehydet eller ketonen kan alternativt kondenseres med den primære amin, og det således dannede mellemprodukt kan derefter reduceres under anvendelse af et egnet reduktionsmiddel. Det er klart, at valget af reduktionsmidler og reduktionsbetingelser er afhængig af arten af substituentgrupper, der allerede er til stede i forbindelsen med formlen I, der skal alkyleres. Egnede reduktionsmidler, der kan anvendes ved denne omsætning, omfatter hydrogen i nærværelse af en metalkatalysator, et alkalimetallborhydrid eller cyanoborhydrid, fx natriumborhydrid eller cyanoborhydrid, under anvendelse af de ovenfor beskrevne betingelser, eller myresyre (under anvendelse af carbonylforbindelsen som reaktionsopløsningsmiddel ved en temperatur fra 0 til 100°C, hensigtsmæssigt fra 0 til 50°C.

- Det er klart, at det i nogle af de ovenfor beskrevne omdannelser vil være nødvendigt eller ønskeligt at beskytte følsomme grupper i den pågældende forbindelses molekyle for at undgå uønskede sidereaktioner. Fx kan det under en hvilken som helst af de ovenfor beskrevne reaktionssekvenser være nødvendigt at beskytte gruppen NR_4R_5 , hvor R_4 og/eller R_5 betegner hydrogen, med en gruppe, der, som anført under iii), let kan fjernes ved afslutningen af reaktionssekvensen. Sådanne grupper kan fx omfatte aralkylgrupper såsom benzyl, diphenylmethyl eller triphenylmethyl eller acylgrupper såsom N-benzyloxycarbonyl eller tert.butoxycarbonyl eller phthaloyl.

I nogle tilfælde kan det også være nødvendigt at beskytte indolnitrogenet, hvor R_7 betegner hydrogen.

Efterfølgende fraspaltning af beskyttelsesgruppen kan opnås ved konventionelle procedurer. Således kan en aralkylgruppe såsom benzyl spaltes ved hydrogenolyse i nærværelse af en katalysator, fx palladium på kul, en acylgruppe såsom N-benzyloxycarbonyl kan fjernes
5 ved hydrolyse med fx hydrogenbromid i eddikesyre eller ved reduktion, fx ved katalytisk hydrogenering. Phthaloylgruppen kan fjernes ved hydrazinolyse, fx ved behandling med hydrazinhydrat, eller ved behandling med en primær amin, fx methylamin.

Når det ønskes at isolere en af de her omhandlede forbindelser i form
10 af et salt, fx i form af et syreadditionssalt, kan dette opnås ved at behandle den frie base med den almene formel I med en tilsvarende syre, fortrinsvis med en ækvivalent mængde, eller med creatininsulfat i et egnet opløsningsmiddel, fx vandig ethanol.

Udgangsmaterialerne eller mellemprodukterne ved fremstilling af disse
15 forbindelser ifølge denne opfindelse kan fremstilles ved lignende fremgangsmåder som dem, der beskrives i britisk publiceret patent-ansøgning nr. 2.035.310.

Ud over at anvendes som det sidste hovedtrin i fremstillingssekvensen kan de fremgangsmådevarianter, der skitseres ovenfor til fremstilling
20 af de her omhandlede forbindelser, anvendes til indføring af ønskede grupper på et mellemliggende trin i fremstillingen af den ønskede forbindelse. Således kan den ønskede gruppe i 5-stillingen fx indføres før eller efter cycliseringen til dannelse af indolkernen. Det er derfor klart, at i sådanne flertrinsprocesser bør
25 reaktionssekvenserne vælges, så at reaktionsbetingelserne ikke påvirker grupper, der er til stede i molekylet, og som ønskes i slutproduktet.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved nedenstående eksempler:

Eksempel 1.

3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med creatinin, svovlsyre og vand (1:1:1,1:2).

- i) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-ed-
5 dikesyre.

En opløsning af 36 g 4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-
butanal-diethylacetal i 125 ml absolut ethanol sættes til en
opløsning af 25 g 4-hydrazinobenzeneddikesyre-hydrochlorid i 640 ml
25%’s vandig eddikesyre opvarmet til 80°C under nitrogen. Blandingen
10 opvarmes ved 70-80°C i 2 3/4 time, og opløsningsmidlet afdampes
under reduceret tryk, hvorved fås en rød olie. Denne fortyndes med
vand og ekstraheres fem gange med hver gang 250 ml ethylacetat. Et
gummiagtigt fast uopløseligt stof i hver fase isoleres og tritureres
med ethanol hvorved fås 7,4 g af den i overskriften nævnte
15 forbindelse i form af et beigefarvet fast stof. De organiske
ekstrakter tørres over magnesiumsulfat og inddampes til en olie,
optages i chloroform og behandles med diethylether, hvorved fås en
anden mængde på 13,1 g af et gult fast stof. En prøve (0,5 g) af
dette materiale renses ved søjlechromatografi (25 g Whatman MFC-
20 siliciumdioxid) under eluering med ethylacetat-letbenzin (1:1),
hvorved fås 0,35 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af
et gult fast stof, smeltepunkt 189-191,5°C.

- ii) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-
eddikesyremethylester.

25 En opløsning af 1 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-
ethyl]-1H-indol-5-eddikesyre i 50 ml methanol indeholdende 2 dråber
svovlsyre koges under tilbagesvaling i 1 1/2 time under nitrogen. Til
fjernelse af opløsningsmidlet fås 1,2 g af et fast stof. En del af
dette materiale (0,5 g) renses ved søjlechromatografi (25 g Whatman
30 MFC siliciumdioxid). Ved eluering med ethylacetat-letbenzin (1:1) fås
0,4 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af gule
krystaller, smeltepunkt 121-124°C.

iii) 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-eddikesyremethylester, forbindelse med creatinin, svovlsyre og vand (1:1:1:1,25).

En opløsning af 1,4 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-indol-2-yl)-ethyl]-1H-indol-5-eddikesyremethylester i 75 ml ethanol omrøres ved
 5 stuetemperatur under nitrogen sammen med 15 ml 33%'s ethanolisk methylamin i 1 1/2 time. Opløsningsmidlet afdampes under reduceret tryk, og den som reanens vundne brune olie renses ved søjlechromatografi (100 g Whatman MFC, siliciumdioxid). Ved eluering med ethylacetat:propan-2-ol:vand:ammoniak (25:15:8:2) fås 0,2 g af
 10 tryptaminen og en anden mængde (0,4 g) forurennet med en ikke-basisk urenhed. Dette materiale behandles med 0,56 g creatininsulfat i vandig ethanol, hvorved fås et hvidt fast stof, der omkrystalliseres to gange af vandig ethanol, hvorved fås 0,15 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 215-217°C.

15 iv) 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med creatinin, svovlsyre og vand (1:1:1,1:2).

9 g 3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-eddikesyremethylester suspenderes i 1 liter vandig ammoniak (d = 0,88), og blandingen omrøres ved stuetemperatur under hydrogen i 80 timer. Blandingen filtreres til fjernelse af et klæbrigt fast stof, og filtratet indampes til tørhed
 20 under reduceret tryk, hvorved fås 5,4 g gult fast stof, der renses ved søjlechromatografi (60 g Merck Kieselgel siliciumdioxid). Ved eluering med ethylacetat:propan-2-ol:vand:ammoniak (25:15:8:2) fås 4,1 g af en brun olie, der renses yderligere ved chromatografi,
 25 hvorved fås 1,1 g af indol-5-acetamidet i form af en gul olie. Denne optages i vandig ethanol og behandles med 1,48 ml 2M vandig opløsning af creatinin og svovlsyre (1:1), hvorved fås et hvidt fast stof. Ved omkrystallisation af ethanol fås 0,6 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af hvide mikrokrystaller, smeltepunkt 244-246°C.

30 Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_{15}N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot 1,1H_2SO_4 \cdot 2H_2O$:

C 40,52 H 5,95 N 17,73 S 7,43

Fundet: C 40,45 H 5,42 N 17,43 S 7,56.

Eksempel 2.

3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid-hydrochlorid.

i) 2-(4-Hydrazinophenyl)acetamid-hydrochlorid.

Til en omrørt suspension af 19,5 g 2-(4-aminophenyl)acetamid i 43 ml
5 koncentreret saltsyre sættes en iskold opløsning af 9,43 g natriumnitrit i 25 ml vand med en sådan hastighed, at blandingens temperatur forbliver mellem -5 og +5°C. Når tilsætningen er fuldendt omrøres opløsningen ved 0°C i 15 minutter. Denne sættes derefter til en omrørt opløsning af 146,3 g stannochlorid i 86 ml koncentreret salt-
10 syre ved -10°C. Blandingen omrøres i 30 minutter og hældes i 750 ml iskoldt ethanol, og suspensionen omrøres i yderligere 30 minutter. Ved isolering af det faste stof ved filtrering og vask med ethanol efterfulgt af ether fås 20,6 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt pulver. Dette materiale er 62% rent,
15 men er forurennet med natriumchlorid. Det anvendes i næste trin uden yderligere rensning.

ii) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-acetamid.

En blanding af 16,19 g rå 2-(4-hydrazinophenyl)acetamid-hydrochlorid
20 (indeholder 0,05 mol) og 14,5 g 4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)butanaldiethylacetal opvarmes under tilbagesvaling i 1 liter 25% vandig eddikesyre i 30 minutter. Den afkølede blanding hældes i 750 ml ethylacetat, den organiske fase fraskilles og den vandige fase vaskes med 250 ml ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter
25 vaskes med 500 ml vand, tørres over natriumsulfat og indampes under reduceret tryk. 500 ml vand sættes til den olieagtige remanens, der størkner efter omrøring. Det faste stof isoleres ved filtrering, vaskes med vand og tørres. Ved krystallisation af ethylacetat-methanol fås 11,9 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af
30 bleggule granuler, smeltepunkt 191 -193°C.

iii) 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid-hydrochlorid.

En opløsning af 8,0 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-1H-indol-5-acetamid i 500 ml ethanol indeholdende 5,76 g hydrazinhydrat opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen suspenderes i 500 ml ethylacetat og vaskes med 300 ml mættet kaliumcarbonatopløsning. Den organiske fase fraskilles, og den vandige fase ekstraheres med 200 ml ethylacetat. Inddampning af de forenede over natriumsulfat tørrede ekstrakter giver et off-white fast stof. Dette opløses i 90 ml ethylacetat indeholdende 10 ml methanol, og der tilsættes etherisk hydrogenchlorid, indtil der ikke længere udfældes fast stof. Ved krystallisation af ethylacetat-methanol fås 3,2 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af off-white granuler, smeltepunkt 225-227°C.

15 Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_{15}N_3O \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$: C 55,81 H 6,44 N 16,27

Fundet: C 55,85 H 6,48 N 16,04

Eksempel 3.

3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med
20 creatinin, svovlsyre og vand (1:1:1:1).

En opløsning af 1,8 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-1H-indol-5-eddikesyremethylester i 50 ml 33%'s methyaminopløsning i ethanol lades henstå ved stuetemperatur i 18 timer, og derefter afdampes opløsningsmidlet under reduceret tryk ved stuetemperatur. Det resulterende hvide skum opløses i vandig ethanol, og ved 25 60°C tilsættes 2,45 ml 2M vandig opløsning af creatinin og svovlsyre (1:1). Efterhånden som opløsningen afkøles udfældes her 0,75 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af hvide mikrokrystaller, smeltepunkt 254-257°C (sønderdeling).

Analyse:

Beregnet for $C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$:

C 44,34 H 6,13 N 18,25

Fundet: C 44,62 H 5,84 N 18,15.

5 Eksempel 4.

3-[2-(Methylamino)ethyl]-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med ether og vand (6:1:5).

i) 3-[2-[(Phenylmethyl)amino]ethyl]-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med maleinsyre (1:1).

- 10 1,4 g benzaldehyd sættes ved stuetemperatur til 2,8 g 3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid i 40 ml af en blanding af benzen og ethanol (5:1). Den resulterende opløsning indampes til tørhed i vakuum efter 2 1/2 time, og remanensen opløses i 75 ml absolut ethanol. 0,5 g natriumborhydrid tilsættes portionsvis i løbet af 10
- 15 minutter ved stuetemperatur under omrøring. Efter 7 timer ved stuetemperatur tilsættes 2 ml eddikesyre, og blandingen omrøres natten over og indampes derefter. Remanensen chromatograferes på 260 g silicagel (Merck type 60) under eluering med methanol i chloroform (1-25%). De forenede, produktholdige fraktioner indampes og opløses
- 20 i 300 ml chloroform og vaskes med 2,75 ml 8%'s vandig natriumhydrogencarbonat. Chloroformopløsningen tørres over natriumsulfat, filtreres og indampes, hvorved der fås 2,5 g af tryptaminen i form af et gult glas.

- En portion på 0,2 g af glasset opløses i methanol, og der tilsættes
- 25 en opløsning af 0,076 g maleinsyre i ether. Et pastaagtigt fast stof udfældes. Opløsningsmidlet fradekanteres og erstattes med ether. Ved skrabning af blandingen fås den i overskriften nævnte forbindelse i form af et findelt blegt lysebrunt fast stof, der isoleres og tørres ved 50°C i vakuum, hvorved fås 0,2 g (smeltepunkt 130-158°C), der
- 30 bobler fra 80°C.

ii) 3-[2-[Methyl(phenylmethyl)amino]ethyl]-1H-indol-5-acetamid-hemi-hydrat.

En opløsning af 0,83 g methyliodid i 50 ml tetrahydrofuran sættes ved stuetemperatur til en opløsning af 1,8 g 3-[2-[(phenylmethyl)amino]-ethyl]-1H-indol-5-acetamid og 0,76 g diisopropylethylamin i 150 ml
 5 tørt tetrahydrofuran. Den resulterende opløsning omrøres ved stuetemperatur i 16 timer og inddampes derefter til tørhed i vakuum. Remanensen fordeles mellem 225 ml chloroform og 250 ml 8%'s vandig natriumhydrogencarbonat. Den organiske fase frahældes, og den
 10 vandige fase ekstraheres med yderligere 200 ml chloroform. De forenede organiske opløsninger tørres over natriumsulfat, filtreres og inddampes, hvorved fås 1,6 g af en gummi, der renses ved søjlechromatografi på 250 g silicagel (Merck type 60) under eluering med methanol i chloroform (1-10%). De produktholdige fraktioner
 15 giver den i overskriften nævnte forbindelse i form af en gul olie, der langsomt krystalliserer ved henstand, hvorved fås 0,4 g, smeltepunkt 123-126°C (bobler over 93°C).

iii) 3-[2-(Methylamino)ethyl]-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med ether og vand (6:1:5).

20 En blanding af 0,38 g 3-[2-[methyl(phenylmethyl)amino]ethyl]-1H-indol-5-acetamid og 1,5 g 10%'s palladium på kul (50%'s vandig pasta) i 50 ml absolut ethanol omrøres kraftigt under en hydrogenatmosfære i 4 timer. Katalysatoren frafiltreres på en "Celite"-kage, og det resulterende klare farveløse filtrat inddampes i vakuum. Den resulterende farveløse olie inddampes, hvorved fås en glas/pasta-blanding.
 25 Ved triturering af dette materiale med ether fås et cremefarvet fast stof, som isoleres og tørres i vakuum ved 50°C, hvorved fås 0,18 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 156-160°C (nogen bobling ved 100-125°C).

30 Analyse:

Beregnet for $C_{13}H_{17}N_3O \cdot 0,17C_4H_{10}O \cdot 0,83H_2O$:

C 63,46 H 7,92 N 16,25

Fundet: C 63,21 H 7,88 N 15,86.

Eksempel 5.

3-[2-(Phenylmethylidenamino)ethyl]-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med ethanol og vand (10:2:5).

- En opløsning af 0,6 g benzaldehyd i 3 ml benzen sættes til 1,2 g 3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid ved stuetemperatur. Blandingen omrøres, og der tilsættes 2 ml ethanol for fuldstændig at opløse udgangsmaterialet. Opløsningen omrøres i 2 dage og omrøres derefter sammen med aktivkul i yderligere 1 dag. Aktivkullet frafiltreres, og filtratet indampes. Den resulterende olie tritureres med benzen/ether (1:1). Opløsningsmiddelblandingen fradekanteres og erstattes med friskt opløsningsmiddel. Den pasta, der fås, tørres i vakuum, vaskes med kogende ether og tørres igen, hvorved fås 1,2 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et blegt lysebrunt fast stof, smeltepunkt 144-150°C.

15 Analyse:

Beregnet for $C_{19}H_{19}N_3O \cdot 0,5H_2O \cdot 0,2C_2H_6O$:

C 72,01 H 6,60 N 12,99

Fundet: C 72,50 H 6,38 N 13,32.

Eksempel 6.

- 20 3-(2-Aminoethyl)-N-(1-methylethyl)-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med maleinsyre (1:1).

i) 3-[2-[[(Phenylmethoxy)carbonyl]amino]ethyl]-1H-indol-5-eddikesyre.

- En opløsning af 2,5 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-1H-indol-5-eddikesyre opvarmes under tilbagesvaling sammen med 1,7 ml hydrazinhydrat i 60 ml ethanol i 2 1/2 time. Den resulterende suspension afkøles til stuetemperatur, alt opløsningsmiddel afdampes i vakuum, og det resulterende gule faste stof opløses i 50 ml fortyndet 2N natriumhydroxid og 20 ml tetrahydrofuran og behandles med 3 ml benzylchlorformiat ved 5°C. Omrøringen fortsættes i 1 time

ved stuetemperatur; reaktionsblandingen hældes ud på 100 ml 2N fortyndet saltsyre og ekstraheres tre gange med hver gang 200 ml dichlormethan, de organiske faser tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, hvorved fås et råt olieagtigt produkt.

- 5 Søjlechromatografi på 90 g siliciumdioxid (Merck 7734) under eluering med 3%'s methanol-dichlormethan giver en olie, der tritureres med ether, hvorved fås 0,78 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 116-117°C.

- ii) Phenylmethyl[2-[5-[2-(1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-indol-10 3-yl]ethyl]carbamate.

- Til en opløsning af 1 g 3-[2-[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]ethyl]-1H-indol-5-eddikesyre og 1,5 ml triethylamin i 40 ml acetonitril sættes 2 g 2-chlor-1-methylpyridiniumiodid ved stuetemperatur, og omrøringen fortsættes ved stuetemperatur i 2 timer. Til den resulterende mørke opløsning sættes 4 ml isopropylamin (ved stuetemperatur), 15 og omrøringen fortsættes i yderligere 2 timer.

- Opløsningsmidlet afdampes, og den som remanens vundne olie renses ved søjlechromatografi på 50 g siliciumdioxid (Merck 7734) under eluering med 2%'s methanol-dichlormethan, hvorved fås 0,41 g af den i 20 overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 140-142°C.

- iii) 3-(2-Aminoethyl)-N-(1-methylethyl)-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med maleinsyre (1:1).

- 0,5 g phenylmethyl[2-[5-[2-(1-methylethyl)amino]-2-oxoethyl]-1H-indol-25 ol-3-yl]ethyl]carbamate hydrogeneres i 5 timer i 75 ml absolut ethanol over 0,2 g præ-reduceret palladium på kul (50% fugtet pasta) ved atmosfæretryk. Katalysatoren fjernes ved filtrering gennem "Hyflo" og ved fjernelse af opløsningsmidlet fås et hvidt skum. Dette optages i 5 ml ethanol, og der tilsættes 0,12 g maleinsyre i 2 ml ethanol.
- 30 Opløsningsmidlet afdampes i vakuum, og den som remanens vundne olie tritureres med ethylacetat og ethanol, hvorved fås 0,4 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 137-138°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{15}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4$: C 60,79 H 6,71 N 11,19
Fundet: C 60,64 H 6,86 N 11,33

Eksempel 7.

- 5 3-(2-Aminoethyl)-N-phenyl-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med maleinsyre og vand (2:2:1).

i) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-phenyl-1H-indol-5-acetamid.

- En iskold opløsning af 3,5 g diphenylaminocarbonylpyridiniumchlorid i
10 35 ml vand sættes dråbevis til en blanding af 3,5 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-eddikesyre, 2,8 ml triethylamin og 70 ml isvand under hurtig omrøring i løbet af 15 minutter. Efter omrøring af blandingen i yderligere 10 minutter ekstraheres den tre gange med hver gang 30 ml ethylacetat. De forenede
15 organiske ekstrakter vaskes en gang med 50 ml vand, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum, hvorved der fås 3,6 g af et orangefarvet fast stof.

- Dette faste stof opløses i 10 ml friskt destilleret anilin ved opvarmning på et dampbad i 15 minutter. Opløsningen afkøles og
20 fordeles mellem 100 ml ethylacetat og 200 ml 2N vandig saltsyre. Den vandige fase fraskilles og ekstraheres med en yderligere portion på 100 ml ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter tørres med 100 ml vand, tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum, hvorved
fås 4,1 g af et gult fast stof.

- 25 Dette faste stof chromatograferes over "Kieselguhr" 60 under anvendelse af ethylacetat som elueringsmiddel. De fraktioner, som indeholder produkt, kombineres, og opløsningsmidlet afdampes i vakuum, hvorved fås 1,5 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof. En lille portion (0,1 g) omkrystalliseres af
30 methanol, hvorved fås en analytisk ren prøve, smeltepunkt 231-232°C.

ii) 3-(2-Aminoethyl)-N-phenyl-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med maleinsyre og vand (2:2:1).

3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-phenyl-1H-indol-5-acetamid og 0,83 g hydrazinhydrat i ethanol opvarmes under
 5 tilbagesvaling i 4 timer. Opløsningen afkøles og indampes i vakuum. Remanensen fordeles mellem 50 ml ethylacetat og en blanding af 60 ml mættet vandigt kaliumcarbonat og 40 ml vand. Den vandige fase fraskilles og ekstraheres med yderligere en portion på 40 ml ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter vaskes med 50 ml vand,
 10 tørres over natriumsulfat og inddampes i vakuum, hvorved fås 0,85 g af en gul olie.

En lille portion af denne olie (0,69 g) opløses i 2 ml ethanol, og en opløsning af 0,27 g maleinsyre i 4 ml ethylacetat tilsættes. Opløsningen fortyndes med ether og en orangefarvet gummi udskilles.
 15 Opløsningsmidlet fradekanteres, og der tilsættes yderligere 60 ml eter.

Det resulterende faste stof frafiltreres og tørres ved 60°C/0,1 mm Hg i 18 timer, hvorved fås 0,67 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et blegorange farvet fast stof, smeltepunkt 82-86°C.

20 Analyse:

Beregnet for $C_{18}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$:	C 63,1	H 5,8	N 10,0
Fundet:	C 63,1	H 5,6	N 9,7.

Eksempel 8.

3-(2-Aminoethyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-acetamid-hydrochlorid-hydrat.
 25

i) 2-(4-Aminophenyl)-N,N-dimethylacetamid.

En blanding af 8,25 g 4-aminophenylacetat og 50 ml 40%'s vandig dimethylamin omrøres ved 0°C i 4 timer og i yderligere 12 timer ved

stuetemperatur. Den bleggule opløsning hældes ud i 100 ml 2N natriumcarbonat og ekstraheres to gange med hver gang 200 ml ethylacetat. Ved indampning af de over natriumsulfat tørrede organiske ekstrakter fås en bleggul olie. Ved krystallisation af ethylacetat-hexan fås 3,5 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af hvide mikronåle, smeltepunkt 100-101°C.

ii) 2-(4-Hydrazinophenyl)-N,N-dimethylacetamid-hydrochlorid.

En iskold opløsning af 1,088 g natriumnitrit i 6 ml vand sættes til en omrørt opløsning af 2,67 g 2-(4-aminophenyl)-N,N-dimethylacetamid i 10 ml koncentreret saltsyre ved -5°C. Efter omrøring af det gule faste stof i 15 minutter sættes det til en omrørt opløsning af 16,88 g stannochlorid i 10 ml koncentreret saltsyre ved -10°C. Efter at tilsætningen er afsluttet, omrøres blandingen ved stuetemperatur i yderligere 30 minutter og hældes ud i 100 ml ethanol. Blandingen indampes til tørhed under reduceret tryk, indstilles til basisk reaktion under tilsætning af 350 ml 2N natriumhydroxid og ekstraheres tre gange med hver gang 200 ml ethylacetat. Ved afdampning af det over natriumsulfat tørrede opløsningsmiddel fås en bleggul gummi, der tørres under højvakuum. Denne opløses i 50 ml ethylacetat, tilsættes etherisk hydrogenchlorid, indtil der ikke udfældes mere fast stof. Ved isolering af det faste stof ved filtrering og vask med ether fås 1,45 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt pulver, der er ca. 82,6% rent, og som anvendes i næste trin uden yderligere rensning.

iii) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-N,N-dimethyl-1H-indol-5-acetamid.

En blanding af 0,875 g 2-(4-hydrazinophenyl)-N,N-dimethylacetamid-hydrochlorid (indeholder 0,00315 mol) og 0,873 g 4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)butanal-diethylacetal opvarmes under tilbagesvaling i 100 ml 25%'s vandig saltsyre i 30 minutter. Blandingen hældes ud i 150 ml ethylacetat, og den vandige fase fraskilles. Denne vaskes med 150 ml ethylacetat, og de organiske ekstrakter forenes. Den gule opløsning vaskes med 150 ml vand, 150 ml 8%'s natriumbicarbonatopløsning og 150 ml vand i den nævnte rækkefølge. Ved

afdampning af det over natriumsulfat tørrede opløsningsmiddel fås et gult fast stof, der krystalliseres af propan-2-ol, hvorved fås 0,91 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et bleggult pulver, smeltepunkt 193-194°C.

- 5 iv) 3-(2-Aminoethyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-acetamid-hydrochlorid-hydrat.

En opløsning af 0,8 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1H-indol-5-acetamid i 50 ml ethanol indeholdende 0,53 g hydrazinhydrat opvarmes under tilbagesvaling i 3 timer. Blendingen indampes til tørhed under reduceret tryk, og remanensen fordeles mellem 50 ml chloroform og 50 ml 2N natriumcarbonat. Ved indampning af den over magnesiumsulfat tørrede fase fås en gul gummi, der opløses i 20 ml ethylacetat indeholdende 10% methanol. Til opløsningen sættes etherisk hydrogenchlorid, og det faste stof der udskilles, isoleres ved filtrering. Det bliver hurtigt klæbrigt, men efter tørring i vakuum fås 0,45 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et brungult skum, smeltepunkt 108-110°C (skummer).

Analyse:

20	Beregnet for $C_{14}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$:	C 56,09	H 7,40	N 14,02
	Fundet:	C 56,25	H 7,33	N 13,73

Eksempel 9.

3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med creatinin, svovlsyre og vand (4:4:4:7).

- 25 En blanding af 3,04 g 3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid, 2,88 g natriumhydrogencarbonat og 8 g methyliodid i 25 ml Analar methanol omrøres under tilbagesvaling i 72 timer. Reaktionsblandingen afkøles, filtreres og indampes til en brun olieagtig pasta, der optages i 20 ml ethanolamin og opvarmes til 200°C. Efter 30 minutter afkøles den mørkebrune blanding, fortyndes med 50 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og ekstraheres tre gange med hver gang 100 ml

ethylacetat. De forenede ekstrakter tørres over magnesiumsulfat, filtreres og inddampes i vakuum indtil 0,5 g af en orangegul olie.

Olien renses ved søjlechromatografi på 40 g silicagel (Merck type 60) under eluering med methanol-chloroform (1-10%) og 10%'s vandig methanol. Den olieagtige remanens opløses i dichlormethan, filtreres og inddampes til 86,5 mg af en viskos olie. Olien opløses i 10 ml acetone, og 0,17 ml af en 2M opløsning af creatinin og svovlsyre (1:1) i vand tilsættes. Der udskilles en olie. Til blandingen sættes vand, til der fås en opløsning. Ved tilsætning af mere acetone udskilles der ikke et fast stof. Blandingen inddampes til tørhed og tørres derefter i vakuum. Der dannes et skum, som isoleres og koges i acetone. Det resulterende faste stof tørres, hvorved fås 0,07 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 122-128°C.

Analyse:

15 Beregnet for $C_{14}H_{19}N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 1,75H_2O$:

C 44,29 H 6,50 N 17,22

Fundet: C 43,82 H 6,34 N 17,71.

Eksempel 10.

3-(2-Aminoethyl)-1-methyl-1H-indol-5-acetamid-hydrochlorid-hemi-
20 hydrat.

i) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1-methyl-1H-indol-5-acetamid.

0,14 g natriumhydrid (80%'s dispersion i olie) sættes til en opløsning af 1,5 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-acetamid i 10 ml tørt dimethylformamid. Efter
25 omrøring af den røde opløsning i 30 minutter tilsættes 0,41 ml methyliodid, og blandingen omrøres i yderligere 16 timer. Der tilsættes 40 ml vand og det faste stof isoleres ved filtrering og krystalliseres af propan-2-ol, hvorved fås 1,25 g af den i
30 overskriften nævnte forbindelse i form af et gult pulver, smeltepunkt 200-202°C.

ii) 3-(2-Aminoethyl)-1-methyl-1H-indol-5-acetamid-hydrochlorid-hemihydrat.

En opløsning af 1,0 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-1-methyl-1H-indol-5-acetamid i 100 ml ethanol indeholdende
 5 0,72 g hydrazinhydrat opvarmes under tilbagesvaling i 4 timer.
 Blandingen inddampes under reduceret tryk, hvorved fås et hvidt fast stof. Dette suspenderes i 250 ml ethylacetat og vaskes med 50 ml mættet kaliumcarbonatopløsning. Den vandige fase fraskilles og vaskes med yderligere en portion ethylacetat (100 ml). De forenede
 10 organiske ekstrakter tørres over natriumsulfat og inddampes under reduceret tryk. 20 ml ethylacetat indeholdende 10% methanol sættes til remanensen og etherisk hydrogenchlorid tilsættes, til der ikke udskilles mere fast stof. Ved krystallisation af ethylacetat-methanol fås 0,47 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af
 15 brungule prismen, smeltepunkt 220-222°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{13}H_{17}N_3O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$:	C 56,41	H 6,91	N 15,18
Fundet:	C 56,07	H 6,53	N 15,29

Eksempel 11.

20 3-(2-Aminoethyl)-2-methyl-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med edikesyre og vand (4:4:1).

2,35 ml frisk destilleret 5-chlorpentan-2-on sættes til en omrørt suspension af 5 g 60%'s rent 2-(4-hydrazinophenyl)acetamid-hydrochlorid (indeholder 0,015 mol) sammen med 4,1 g natriumacetat i
 25 80 ml 8%'s vandig methanol under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen opvarmes ved tilbagesvalingstemperatur under omrøring i 3 timer. Det hvide faste stof udskilles ved afkøling, frafiltreres og kasseres. Moderluden inddampes til tørhed i vakuum, hvorved fås en gul olie.

Olien renses ved søjlechromatografi på 80 g silicagel (Merck
 30 kieselgel 60) under anvendelse af 10%'s methanol i chloroform som

elueringsmiddel, hvorved fås et lysrødt brunt fast stof. Dette faste stof omkrystalliseres to gange af methanol-ether, hvorved fås 1,6 g af et blegt lysebrunt fast stof.

5 Dette materiale opløses i methanol og iseddike (8 dråber). Den i overskriften nævnte forbindelse krystalliseres som acetatsaltet ved tilsætning af ether. Den første mængde vaskes med ether, hvorved fås 0,32 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et lysebrunt fast stof, smeltepunkt 169-171°C.

Analyse:

10 Beregnet for $C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_2H_4O_2 \cdot 0,25H_2O$:
C 60,89 H 7,33 N 14,20
Fundet: C 60,91 H 7,19 N 13,89.

Eksempel 12.

15 3-(2-Aminoethyl)- α -methyl-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med hydrogenschlorid og ethanol (3:3:1).

i) 2-(4-Nitrophenyl)propionamid.

En opløsning af 20,0 g methyl 2-(4-nitrophenyl)propionat i 350 ml vandig ammoniak ($d = 0,88$) omrøres ved stuetemperatur i 36 timer. Det resulterende faste stof isoleres og tørres i vakuum ved 50°C, hvorved
20 fås 13,4 g af den i overskriften nævnte forbindelse. En prøve på 0,1 g omkrystalliseres af vand, hvorved fås et analytisk rent materiale, smeltepunkt 120-121°C.

ii) 2-(4-Aminophenyl)propionamid.

25 5,3 g 2-(4-nitrophenyl)propionamid i 250 ml ethanol hydrogeneres over 0,5 g 5%'s palladiumoxid på kul ved atmosfæretryk. Reaktionen afsluttes efter at 1775 ml hydrogen er optaget, og katalysatoren fjernes ved filtrering. Ved afdampning af opløsningsmidlet fås 4,5 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 120-122°C.

iii) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]- α -methyl-1H-indol-5-acetamid.

En iskold opløsning af 2,0 g natriumnitrit i 4 ml vand sættes
dråbevis i løbet af 10 minutter til en hurtigt omrørt iskold
5 suspension af 4,4 g 2-(4-aminophenyl)propionamid i 15 ml koncentreret
saltsyre. Reaktionsblandingen omrøres i yderligere 15 minutter og
hældes derefter ud i en suspension af 30,5 g stannochlorid i
koncentreret saltsyre som holdes ved fra -3 til -1°C under til-
sætningen og derefter i yderligere 20 minutter. Opløsningen
10 neutraliseres med 2N vandig natriumcarbonat og inddampes til tørhed i
vakuum. Det resulterende faste stof omrøres sammen med ethanol i 20
minutter, det uopløste faste stof frafiltreres og opløsningsmidlet
afdampes i vakuum. Det bleggule produkt opløses i 5 ml methanol, og
der tilsættes 2 ml etherisk hydrogenchlorid.

15 Opløsningen fortyndes med 100 ml ether, hvorved fås 1,6 g af phen-
ylhydrazinhydrochloridet i form af et violet fast stof, der
fracfiltreres og tørres ved 60°C/1,0 mm Hg i 18 timer.

Dette råprodukt opløses i 100 ml 2N vandig eddikesyre, og 2,1 g 4-
(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)butanal-diethylacetal tilsæt-
20 tes. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 1 time. Derefter
afkøles opløsningen og fordeles mellem 20 ml vand og 200 ml ethyl-
acetat. Den organiske fase fraskilles, vaskes med 150 ml vand og 150
ml 2N vandig natriumbicarbonat og tørres over natriumsulfat. Opløs-
ningsmidlet afdampes i vakuum, hvorved fås 1,2 g af et gult halvfast
25 stof, som chromatograferes over 100 g Kieselgel 60 under anvendelse
af ethylacetat som elueringsmiddel. Den i overskriften nævnte for-
bindelse krystalliseres af ethanol i form af 0,5 g gule
mikrokrystaller, smeltepunkt 202,5-204°C.

iv) 3-(2-Aminoethyl)- α -methyl-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med
30 hydrogenchlorid og ethanol (3:3:1).

0,4 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]- α -methyl-
1H-indol-5-acetamid og 0,29 g hydrazinhydrat i 35 ml ethanol opvarmes

under tilbagesvaling i 3 timer. Opløsningen afkøles, opløsningsmidlet afdampes i vakuum. Det faste stof fordeles mellem en blanding af 20 ml ethylacetat, 20 ml mættet kaliumcarbonatopløsning og 10 ml vand. Den vandige fase fraskilles og ekstraheres med yderligere en portion
5 ethylacetat (30 ml). De forenede organiske ekstrater tørres over natriumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes i vakuum, hvorved fås 0,15 g af en bleggul olie. Olien opløses i 1 ml varmt ethanol og behandles med 0,5 ml etherisk hydrogenchlorid. Opløsningen fortyndes med 50 ml ether, og det resulterende faste stof frafiltreres og
10 tørres ved 60°C/0,1 mm Hg i 18 timer, hvorved fås 0,12 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 102-105°C (skummer).

Analyse:

Beregnet for $C_{13}H_{17}N_3O \cdot HCl$ 0,3 EtOH: C 58,0 H 7,1 N 14,9

Fundet: C 58,3 H 6,8 N 14,9.

15 Eksempel 13.

3-(2-Amino-1-methylethyl)-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med fumarisyre, vand og ethylacetat (1:0,5:1:0,2).

i) 1-Acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-eddikesyremethylester.

Til en suspension af 100 g (0,066 mol) thallium(III)nitrat på mont-
20 morillonitler i 250 ml chloroform sættes en opløsning af 12,6 g 1,5-diacetyl-2,3-dihydroindol i 50 ml chloroform, og den resulterende blanding omrøres ved 45-50°C i 1 time. Den filtreres derefter og filterkagen vaskes grundigt med 300 ml chloroform. De forenede filtrat- og vaskevasker vaskes med 250 ml 2N fortyndet saltsyre, 250
25 ml vand og 250 ml natriumbicarbonat og tørres over magnesiumsulfat, og ved afdampning af opløsningsmidlet fås 14 g af et råprodukt. Ved krystallisation af ethylacetat-ether fås 10,2 g af den i overskriften nævnte forbindelse, smeltepunkt 110-111°C.

ii) 1-Acetyl-1H-indol-5-eddikesyremethylester.

En intim blanding af 2,96 g 1-acetyl-2,3-dihydro-1H-indol-5-eddikesyremethylester og 5,18 g 10%’s palladium på kul (50% fugtet med vand) opvarmes ved 200°C i 1 1/2 time, og det resulterende faste stof ekstraheres kontinuerligt med chloroform (Soxhlet) i 2 timer. Af-
5 dampning af opløsningsmidlet giver 1,21 g af en olie, der renses ved søjlechromatografi på 138 g siliciumdioxid (Merck 7734). Ved eluering med ether-petroleumsether (1:1) fås 0,99 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af en olie, som anvendes i næste trin uden
10 yderligere rensning.

iii) 1H-Indol-5-acetamid.

En opløsning af 1,46 g 1-acetyl-1H-indol-5-eddikesyremethylester i 10 ml methanol og 20 ml koncentreret ammoniumhydroxid omrøres ved stuetemperatur i 48 timer. Den resulterende opløsning hældes ud i 100
15 ml ethylacetat. Faserne adskilles, og den vandige fase ekstraheres tre gange med hver gang 50 ml ethylacetat og tre gange med hver gang 50 ml chloroform. De organiske faser tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, hvorved fås 0,72 g af et fast stof. Ved krystallisation af ethylacetat fås 0,3 g af den i overskriften
20 nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 146-147°C.

iv) 3-(1-Methyl-2-nitroethyl)-1H-indol-5-acetamid.

En blanding af 0,41 g 1H-indol-5-acetamid og 0,23 g 1-nitropropen opvarmes ved 80°C i 24 timer og lades derefter henstå ved stue-
25 temperatur i yderligere 24 timer. Ved chromatografi af den tykke olie på 35 g siliciumdioxid (Merck 7734) fås ved eluering med ethylacetat 26 g af en blanding af den i overskriften nævnte forbindelse og udgangsmateriale (4:1) og anvendes i næste trin uden yderligere rensning.

v) 3-(2-Amino-1-methylethyl)-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med fumarsyre, vand og ethylacetat (1:0,5:1:0,2).

0,24 g 3-(1-methyl-2-nitroethyl)-1H-indol-5-acetamid (råt) hydrogeneres over 0,24 g præ-reduceret 10%’s palladiumoxid på kul (50% fugtet med vand) og 50 ml ethanol, indtil den teoretiske hydrogenmængde er absorberet. Katalysatoren fjernes ved filtrering gennem "Hyflo", og ved afdampning af opløsningsmidlet fås 0,15 g af en farveløs olie, der renses ved søjlechromatografi på 5 g Merck-aluminiumoxid (neutral 1077) under eluering med ethylacetat og ethylacetat:isopropanol:vand:ammoniak (25:15:8:2). Der fås 0,1 g af en olie, der optages i ethanol og behandles med 50 mg fumarsyre. Ved afdampning af opløsningsmidlet fås en olie, der ved triturering med ethylacetat giver 70 mg af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et off-white fast stof, smeltepunkt 190-192°C.

15 Analyse:

Beregnet for $C_{13}H_{17}N_3O \cdot 0,5C_4H_4O_4 \cdot H_2O \cdot 0,4EtOAc$:

C 58,0 H 7,12 N 12,27

Fundet: C 58,0 H 6,0 N 11,96.

Eksempel 14.

20 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid-hydrochlorid.

Fremgangsmåde A.

En opløsning af 0,5 g 2-(4-hydrazinophenyl)acetamid-hydrochlorid og 0,39 g 4-chlorbutanal-diethylacetal i 45 ml methanol og 5 ml vand indeholdende 1,5 ml eddikesyre og 0,5 g natriumacetat opvarmes under 25 tilbagesvaling i 16 timer. Efter afkøling indampes opløsningen i vakuum, og remanensen fordeles mellem 25 ml ethylacetat og 35 ml mættet kaliumcarbonatopløsning. Den vandige del ekstraheres to gange med 30 ml ethylacetat, og de forenede organiske ekstrakter tørres og indampes i vakuum, hvorved fås den i overskriften nævnte forbindelse 30 i form af et brunt fast stof.

Tyndtlagschromatografi, siliciumdioxid, ethylacetat-propan-2-ol-vand-0,88 ammoniak (25:15:8:2) viser et produkt, R_f -værdi = 0,4, identisk med værdien fra en prøve fremstillet ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde.

5 Fremgangsmåde B.

4-[2-(4-Chlorbutyliden)hydrazino]benzenacetamid, forbindelse med ethanol (10:3).

- En opløsning af 0,9 g 2-(4-hydrazinophenyl)acetamid-hydrochlorid og 0,85 g 4-chlorbutanal-diethylacetal i 50 ml 50%'s vandig eddikesyre
- 10 opvarmes ved 50°C i 90 minutter. Efter afkøling hældes opløsningen forsigtigt ud på 60 g natriumbicarbonat før tilsætning af 60 ml ethylacetat og 100 ml vand. Efter fraskillelse ekstraheres den vandige del yderligere to gange med hver gang 50 ml ethylacetat, og de forenede organiske ekstrakter vaskes tre gange med hver gang 60 ml
- 15 8%'s natriumbicarbonat og to gange med hver gang 50 ml 10%'s saltopløsning, tørres og inddampes i vakuum, hvorved fås 1,1 g af et orangefarvet fast stof. Søjlechromatografi (35 g Kieselgel G) med 2%'s methanol/chloroform som elueringsmiddel fås 0,62 g af den i
- overskriften nævnte hydrazon i form af et orangefarvet fast stof. En
- 20 prøve til analyse omkrystalliseres af isopropanol, smeltepunkt 106-112°C.

ii) 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid.

- En opløsning af 0,3 g 4-[2-(4-chlorbutyliden)hydrazino]benzenacetamid i 45 ml methanol og 5 ml vand opvarmes under tilbagesvaling i
- 25 timer. Efter afkøling inddampes opløsningen i vakuum hvorved fås 0,29 g af et brunt halvfast stof, som fordeles mellem 20 ml ethylacetat og 20 ml mættet kaliumcarbonatopløsning. Ved inddampning af den organiske del i vakuum fås 0,18 g af den i overskriften nævnte rå forbindelse i form af en brun olie.

- 30 Tyndtlagschromatografi, siliciumdioxid, ethylacetat-propan-2-ol-vand-0,88 ammoniak (25:15:8:2) viser et basisk produkt, R_f -værdi 0,4,

identisk med værdien for en prøve fremstillet ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde.

Eksempel 15.

3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-acetamid-hydrochlorid.

- 5 En blanding af 0,43 g 2-(4-hydrazinophenyl)-N-methylacetamid og 0,33 g 93%'s 4-chlorbutanal-dimethylacetal opvarmes under tilbagesvaling i 30 ml vandig ethanol (1:5) i 20 timer. Opløsningsmidlet afdampes i vakuum, remanensen geninddampes tre gange, hver gang sammen med 20 ml propan-2-ol. Ved omkrystallisation af remanensen af 15 ml ethyl-
10 acetat-methanol (2:1) fås 0,19 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et off-white pulver, smeltepunkt 230-234°C.

- Tyndtlagschromatografi, siliciumdioxid, ethylacetat-propan-2-ol-vand-0,88 ammoniak (25:15:8:2) viser, at dette materiale indeholder et produkt, R_f -værdi = 0,28, identisk med en prøve fremstillet ved
15 den i eksempel 3 beskrevne fremgangsmåde.

Eksempel 16.

3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-acetamid.

i) 4-Hydrazinophenylacetonitril.

- 20 En opløsning af 1,9 g natriumnitrit i 16 ml vand tilsættes dråbevis til en suspension af 3,6 g 4-aminophenylacetonitril i 37 ml koncentreret saltsyre, så at temperaturen ikke overstiger +2°C. Den resulterende blanding omrøres natten over (stuetemperatur) og det gule faste stof isoleres og vaskes med 20 ml koldt ethanol og 50 ml
25 ether og tørres i vakuum, hvorved fås den i overskriften nævnte forbindelse i form af et gult fast stof.

Dette materiale anvendes i næste trin uden yderligere rensning.

ii) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-acetonitril.

En blanding af 3,15 g 4-hydrazinophenylacetonitril-hydrochlorid og 4,95 g 4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)butanal-
5 diethylacetal i 150 ml 25%’s eddikesyre opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer og afkøles til 25°C, og bundfaldet frafiltreres og vaskes to gange med hver gang 20 ml vand og 100 ml ether. Råproduktet fås i form af 4,5 g af et mørkt fast stof, som tritureres med ethylacetat, hvorved fås 3,16 g af den i overskriften nævnte forbindelse,
10 smeltepunkt 185-186°C.

iii) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-acetamid.

En opløsning af 0,2 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-1H-5-acetonitril i 5 ml koncentreret saltsyre og 2 ml iseddike
15 omrøres ved 40-50°C i 3 timer.

Tyndtlagschromatografi, polygram, siliciumdioxid, 5%’s methanol/methylenchlorid viser et enkelt nyt produkt, R_f -værdi = 0,13, som er identisk med den for en prøve fremstillet ved den i eksempel 2 ii) beskrevne fremgangsmåde.

20 Eksempel 17.

3-(2-Aminoethyl)-N-cyclohexyl-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med maleinsyre (1:1).

i) N-Cyclohexyl-3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-acetamid.

25 En opløsning af 0,2 g 3-[2-(1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-eddikesyre og 0,061 g triethylamin i 10 ml chloroform behandles med 0,08 g isobutylchlorformiat ved -5° og den resulterende røde opløsning omrøres ved samme temperatur i 20 timer, og cyclohexylamin

tilsættes til det resulterende anhydrid (0,06 g). Reaktionsblandingen lades opvarme til stuetemperatur og omrøres i 1 time, og derefter hældes blandingen ud i 20 ml 2N fortyndet saltsyre, ekstraheres tre gange med hver gang 10 ml chloroform og tørres over magnesiumsulfat, opløsningsmidlet fjernes, og den som remanens vundne olie renses ved chromatografi på 10 g siliciumdioxid (Merck 7734), med 1%'s methanol i dichlormethan som elueringsmiddel. Produktet fås som en olie, der ved behandling med ethylacetat/ether giver 0,09 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et fast stof, smeltepunkt 175-176°C.

ii) 3-(2-Aminoethyl)-N-cyclohexyl-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med maleinsyre (1:1).

0,39 g N-cyclohexyl-3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-1H-indol-5-acetamid i 15 ml absolut ethanol behandles med 0,15 g hydrazinhydrat og reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvaling i 1 1/2 time. Alt opløsningsmidlet afdampes i vakuum og det som remanens vundne faste stof fordeles mellem ethylacetat og mættet kaliumcarbonat (20 ml). Den vandige fase ekstraheres fire gange med hver gang 50 ml ethylacetat, ekstrakten tørres over magnesiumsulfat og opløsningsmidlet afdampes. Den som remanens vundne olie opløses i 20 ml absolut ethanol, og der tilsættes en opløsning af 0,1 g maleinsyre i 5 ml absolut ethanol, opløsningsmidlet afdampes i vakuum, og det som remanens vundne halvfast stof omkrystalliseres af ethanol/ethylacetat/ether, hvorved fås 0,057 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 140-140,5°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{18}H_{25}N_3O \cdot C_4H_4O_4$:

C 63,60 H 7,04 N 10,11

Fundet:

C 62,98 H 6,97 N 9,78

Eksempel 18.

3-(2-Aminoethyl)-N-(2-propenyl)1H-indol-5-acetamid, forbindelse med maleinsyre (1:1).

i)a 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-(2-propenyl)-1H-indol-5-acetamid.

En opløsning af 1,0 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-1H-indol-5-eddikesyre og 0,3 g triethylamin i 5 ml chloroform behandles med 0,75 g 2-chlor-1-methylpyridiniumiodid under nitrogen og omrøres ved stuetemperatur i 1 time. Til denne opløsning sættes
10 0,11 g allylamin og 0,27 ml triethylamin, og omrøringen fortsættes i 3 timer. Blandingen hældes ud i 10 ml fortyndet saltsyre og ekstraheres tre gange med hver gang 30 ml chloroform. De forenede ekstrakter tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Den som remanens
15 vundne olie renses ved chromatografi på 40 g siliciumdioxid (Merck 7734) under eluering med 1% ethanol i dichlormethan, hvorved fås et skum. Ved triturering af dette materiale med ether fås 0,22 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et gult fast stof, smeltepunkt 162-163°C.

Nedenstående forbindelser fremstilles på lignende måde ud fra 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-eddikesyre
20 (A) og den tilsvarende amin:

i)b Ud fra 0,165 g morpholin og 1,2 g (A) fås 0,2 g 4-[[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl]acetyl]morpholin i form af et gult fast stof, smeltepunkt 140-141°C.

25 i)c Ud fra 0,2 g benzylamin og 1,0 g A fås 0,2 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-(phenylmethyl)-1H-indol-5-acetamid i form af et farveløst fast stof, smeltepunkt 165 -166°C.

ii)a 3-(2-Aminoethyl)-N-(2-propenyl)-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med maleinsyre (1:1).

En opløsning af 0,49 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-ethyl]-N-(2-propenyl)-1H-indol-5-acetamid i 10 ml absolut ethanol behandles med 0,2 g hydrazinhydrat, og blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer. Ved afdampning af opløsningsmidlet fås et hvidt fast stof, som fordeles mellem fortyndet kaliumcarbonat og chloroform. Den vandige fase ekstraheres tre gange med hver gang 30 ml chloroform. Ekstrakterne tørres og inddampes. Remanensen (0,35 g) i 5 ml absolut ethanol behandles med 0,15 g maleinsyre i ethanol og inddampes. Ved omkrystallisation af remanensen af ethanol-ethylacetat fås 0,28 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 120-121°C.

Nedenstående forbindelser fremstilles på lignende måde:

ii)b 4-[[3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-yl]acetyl]morpholin, forbindelse med creatinin, svovlsyre og vand (1:1:1:1) (0,45 g), smeltepunkt 232-238°C, ud fra 0,7 g 4-[[3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-yl]acetyl]morpholin og 0,3 g hydrazinhydrat.

Analyse:

Beregnet for $C_{16}H_{21}N_3O \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$:

C 46,50 H 6,24 N 16,27

Fundet: C 46,50 H 6,15 N 16,23.

ii)c 3-(2-Aminoethyl)-N-(phenylmethyl)-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med creatinin, svovlsyre og vand (1:7:4:4) (0,042 g), smeltepunkt 234°C (sønderdeling), ud fra 0,225 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-(phenylmethyl)-1H-indol-5-acetamid og 0,091 g hydrazinhydrat.

Analyse:

Beregnet for $C_{19}H_{21}N_3O \cdot 0,7C_4H_7N_3O \cdot 0,4H_2SO_4 \cdot 4H_2O$:

C 36,1 H 5,54 N 21,53

Fundet: C 36,12 H 5,2 N 22,13.

Eksempel 19.

3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-acetamid.

En blanding af 1,8 g 4-chlorbutanal og 3 g 2-(4-hydrazinophenyl)-acetamid-hydrochlorid i 200 ml 50%'s vandig eddikesyre opvarmes under tilbagesvaling i 45 minutter, afkøles derefter og indampes hvorved fås 3-(2-chlorethyl)1H-indol-5-acetamid i form af et mørkt orangebrunt skum.

NMR-Spektrum: (DMSO): τ (ppm) = 6,3 (2H); 6,8 (2H); ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$).

Skummet opløses i 50 ml Analar ethanol, og 10 ml vandfrit dimethylamin tilsættes jævnt i løbet af 2 minutter. Opløsningen omrøres ved stuetemperatur i 16 timer og indampes til tørhed, og remanensen fordeles mellem 125 ml 8%'s vandig natriumhydrogencarbonat og 100 ml ethylacetat. Den organiske fase ekstraheres med 2N saltsyre og påvises ved tyndtlagschromatografi, siliciumdioxid, ethylacetat-isopropanol-vand-ammoniak (25:15:8:2) at indeholde en hovedbestanddel med en R_f -værdi = 0,5, identisk med den der fås for en prøve af 3-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-acetamid fremstillet ved den i eksempel 9 beskrevne fremgangsmåde.

Eksempel 20.

3-[2-(Ethylamino)ethyl]-1H-indol-5-acetamid, forbindelse med hydrogenschlorid (1:1).

En opløsning af 0,8 g 3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid i 20 ml absolut ethanol behandles med 0,67 g acetaldehyd ved stuetemperatur under omrøring i 30 minutter. Der tilsættes 0,15 g natriumborhydrid, og blandingen omrøres i yderligere 30 minutter. Opløsningsmidlet afdampes i vakuum, hvorved fås en gellignende remanens, der chromatograferes over 80 g Kieselgel 60 under anvendelse af blandinger af ammoniak ($d = 0,88$) i methanol 0-1%. De relevante fraktioner isoleres og indampes i vakuum, og remanensen opløses i 3 ml ethanol,

filtreres og behandles med 1 ml etherisk hydrogenchlorid. Blandingen fortyndes med 30 ml tørt ether, og det resulterende faste stof frafiltreres. Produktet vaskes to gange med hver gang 20 ml ether, tørres ved 60°C i vakuum, hvorved fås 0,16 g af den i overskriften

5 nævnte forbindelse, smeltepunkt 105-113°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{19}N_3O \cdot HCl$:	C 59,7	H 7,2	N 14,9
Fundet:	C 59,6	H 7,0	N 13,4.

Eksempel 21.

10 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-thioacetamid.

i) 3-[2-[[(Phenylmethoxy)carbonyl]amino]ethyl]-1H-indol-5-acetamid.

En opløsning af 17,55 g 3-[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-acetamid og 12 ml hydrazinhydrat i 700 ml ethanol opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer. Den resulterende

15 suspension afkøles til stuetemperatur, og alt opløsningsmidlet afdampes i vakuum. Det resulterende gule faste stof opløses i 250 ml fortyndet natriumhydroxid og 100 ml tetrahydrofuran og behandles med 21 ml benzylchlorformiat ved 5°C. Omrøringen fortsættes i 1 time ved stuetemperatur, og reaktionsblandingen ekstraheres fire gange med

20 hver gang 200 ml ethylacetat og tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, hvorved fås et råprodukt i form af en olie, der ved triturering med ethylacetat giver 6,4 g af den i overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 124-125°C.

25 ii) 3-[2-[[(Phenylmethoxy)carbonyl]amino]ethyl]-1H-indol-5-thioacetamid.

En blanding af 1,2 g 3-[2-[[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]ethyl]- 1H-indol-5-acetamid og 0,21 g phosphorpentasulfid i 70 ml benzen opvarmes under tilbagesvaling i 40 minutter. Den resulterende sus-

30 pension hældes ud på 20 ml mættet ammoniumchlorid og ekstraheres tre

gange med hver gang 40 ml chloroform. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes. Ved søjlechromatografi (70 g Merck 7734) fås ved eluering med 1% methanol-dichlormethan en olie, der tritureres med ethylacetat, hvorved fås 0,18 g af den i
 5 overskriften nævnte forbindelse i form af et hvidt fast stof, smeltepunkt 126-127°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{20}H_{21}N_3O_2S \cdot 0,3C_4H_8O_2$: C 64,64 H 5,99 N 10,67

Fundet: C 64,16 H 5,74 N 10,81

10 iii) 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-thioacetamid.

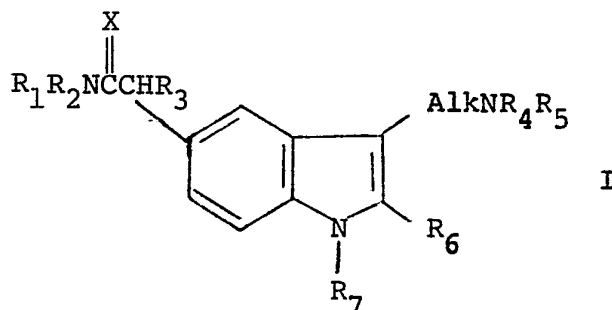
En opløsning af 0,15 g 3-[2-[(phenylmethoxy)carbonyl]amino]ethyl]-1H-indol-5-thioacetamid i 5 ml iseddike mættet med hydrogenbromid omrøres ved 10°C i 1 time.

15 Tyndtlagschromatografi, polygram, siliciumdioxid, ethylacetat-isopropanol-vand-ammoniak (25:15:8:2) indicerer, at afbeskyttelsen er fuldendt, R_f -værdi = 0,4.

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af indolderivater med den almene formel I

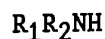
20



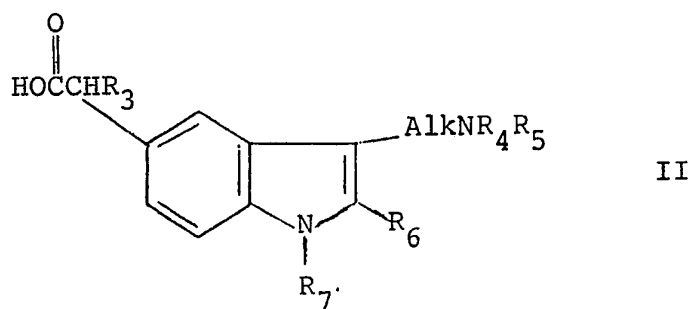
hvor R_1 , R_3 , R_4 , R_6 og R_7 , som kan have samme eller forskellig betydning, hver betegner hydrogen eller C_{1-6} -alkyl,

- R_2 betegner hydrogen, C_{1-6} -alkyl, aryl, aryl- C_{1-4} -alkyl, C_{5-7} -cyclo-alkyl eller C_{3-6} -alkenyl,
 eller R_1 og R_2 sammen med det nitrogenatom, til hvilket de er bundet, danner en mættet monocyclisk 5--7-leddet ring, som eventuelt
 5 indeholder et oxygenatom eller gruppen NR_8 , hvor R_8 er hydrogen eller C_{1-6} -alkyl,
 R_5 betegner hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller C_{3-6} -alkenyl,
 eller R_4 og R_5 sammen danner en benzylidengruppe,
 Alk betegner ligekædet alkylen indeholdende 2 eller 3 carbonatomer,
 10 som eventuelt er substitueret med højst 2 C_{1-3} -alkylgrupper, og
 X betegner oxygen eller svovl,
 hvorhos "aryl" betegner phenyl, der eventuelt er substitueret med én eller to substituenten valgt blandt C_{1-6} -alkyl, hydroxy, C_{1-6} -alkoxy og halogen,
 15 eller fysiologisk tolerable syreadditionssalte eller solvater deraf,
 k e n d e t e g n e t ved, at

a) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor X betegner oxygen, en amin med den almene formel

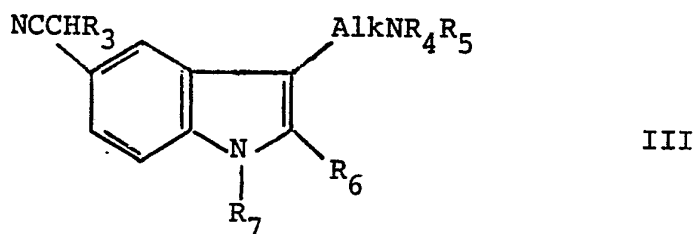


- 20 hvor R_1 og R_2 har den i sammenhæng med den almene formel I angivne betydning, kondenseres med en syre med den almene formel II



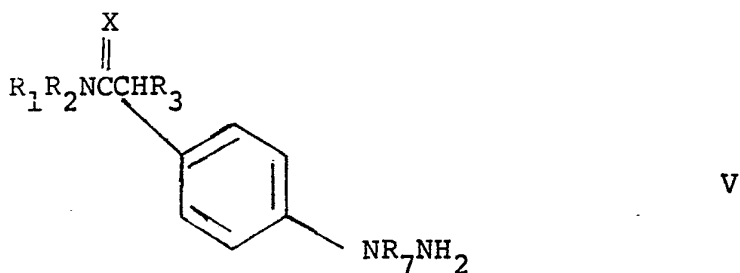
- hvor R_3 , R_4 , R_5 , R_6 og R_7 og Alk har den i sammenhæng med den almene
 25 formel I angivne betydning, eller et acyleringsmiddel svarende dertil
 eller et syreadditionssalt eller et intermediært beskyttet derivat
 deraf, eller

b) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I, hvor R_1 og R_2 begge betegner hydrogen, en nitril med den almene formel III



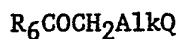
5 hvor R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 og Alk har den i sammenhæng med den almene formel I angivne betydning, eller et syreadditionssalt eller et intermediært beskyttet derivat deraf omsættes med en egnet oxygen- eller svovlholdig forbindelse, eller

c) en eventuelt ved omsætning af en forbindelse med den almene formel
10 V



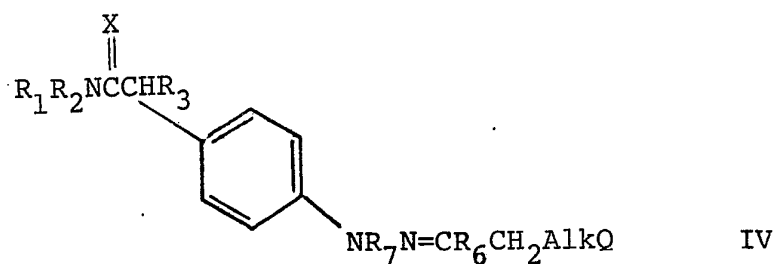
hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_7 og X har den ovenfor angivne betydning, eller et salt deraf med en forbindelse med den almene formel VI

15



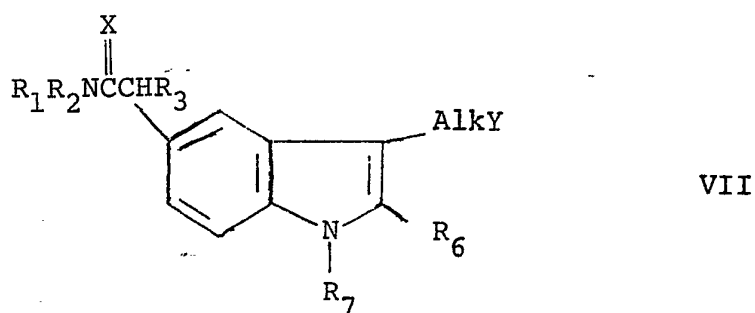
VI

hvor R_6 og Alk har den ovenfor angivne betydning, og Q har den nedenfor angivne betydning, eller et salt eller et beskyttet derivat deraf fremstillet forbindelse med den almene formel IV

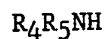


- hvor Q betegner gruppen NR_4R_5 eller et intermediært beskyttet derivat deraf eller en fraspaltelig enhed, og R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X og Alk har den i sammenhæng med den almene formel I angivne betydning, cycliseres, eller

d) en forbindelse med den almene formel VII

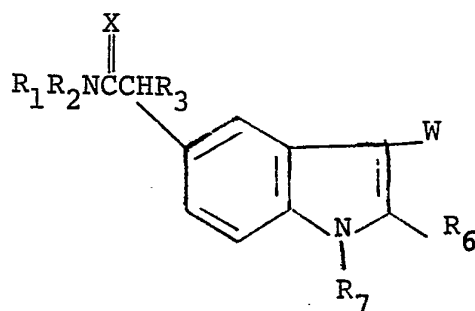


- 10 hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , X og Alk har den i sammenhæng med den almene formel I angivne betydning, og Y betegner en let udskiftelig gruppe eller et intermediært beskyttet derivat deraf, omsættes med en amin med formlen



- 15 hvor R_4 og R_5 har den i sammenhæng med den almene formel I angivne betydning, eller

e) en forbindelse med den almene formel VIII



VIII

hvor W betegner en gruppe, der ved reduktion danner den ønskede AlkNR₄R₅-gruppe, eller et intermediært beskyttet derivat deraf, og

5 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, X og Alk har den i sammenhæng med den almene formel I angivne betydning, eller et salt eller et intermediært beskyttet derivat deraf reduceres,

og den vundne forbindelse om ønsket underkastes én eller flere yderligere omsætninger, der omfatter, at

- 10 i) en forbindelse med den almene formel I, hvor X er oxygen, omdannes til en forbindelse, hvor X er svovl, ved omsætning med en passende svovlholdig forbindelse, og/eller
- ii) en forbindelse med den almene formel I, hvor ét eller flere af symbolerne R₁, R₂, R₄, R₅ og R₇ betegner hydrogen, C₁₋₆-alkyleres, og/eller
- 15 iii) én eller flere eventuel(le) beskyttelsesgruppe(r) fjernes, og/eller
- iv) en dannet forbindelse med den almene formel I omdannes til et fysiologisk tolerabelt syreadditionssalt eller solvat deraf.

- 20 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
- k e n d e t e g n e t ved, at omsætning a) udføres med en syre med den almene formel II eller et syreadditionssalt eller et intermediært beskyttet derivat deraf i nærværelse af et koblingsmiddel ved en temperatur på fra -5 til +30°C.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen a) udføres med et acyle-
ringsmiddel svarende til syren med den almene formel II ved en
temperatur på fra -70 til +150°C.
- 5 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at omsætning b) til fremstilling af en
forbindelse, hvor X betegner oxygen, omfatter hydrolyse af nitrilen
med den almene formel III med en syre eller en base eller, til frem-
stilling af forbindelser, hvor X betegner svovl, omfatter opvarmning
10 af en nitril med den almene formel III ved en temperatur på fra 20
til 115°C sammen med phosphorpentasulfid i et opløsningsmiddel eller
behandling af nitrilen med den almene formel III med hydrogensulfid i
dimethylformamid i nærværelse af triethylamin ved en temperatur på
fra 20 til 100°C.
- 15 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at cycliseringsreaktionen c) udføres ved
en temperatur på fra 20 til 200°C, og at omsætningen, når Q betegner
gruppen NR_4R_5 eller et intermediært beskyttet derivat deraf, udføres
i et vandigt reaktionsmedium i nærværelse af en syrekatalysator, og
20 at omsætningen, når Q betegner en fraspaltelig enhed, udføres i et
vandigt inert organisk opløsningsmiddel i fraværelse af en mineral-
syre.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen d) udføres i et inert
25 organisk opløsningsmiddel ved en temperatur på fra -10 til +150°C.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen e) omfatter
- i) reduktion af en forbindelse med formelen VIII, hvor W betegner
gruppen CHR_{10}CN , $\text{CHR}_9\text{CHR}_{10}\text{NO}_2$, $\text{CH}=\text{CR}_{10}\text{NO}_2$ eller $\text{CHR}_9\text{CR}_{10}=\text{NOH}$ under
30 anvendelse af hydrogen i nærværelse af en metalkatalysator, eller

ii) reduktion af en forbindelse med formlen VIII, hvor W betegner gruppen $\text{COCHR}_{10}\text{Z}$, med opvarmning under anvendelse af et alkalimetallborhydrid i et opløsningsmiddel, eller

5 iii) reduktion af en forbindelse med formlen VIII, hvor W betegner gruppen AlkN_3 eller $\text{CH(OH)CHR}_{10}\text{NR}_4\text{R}_5$, under anvendelse af hydrogen i nærværelse af en metalkatalysator eller et alkalimetallborhydrid,

10 hvor R_9 og R_{10} , som kan have samme eller forskellig betydning, hver betegner hydrogen eller C_{1-3} -alkyl, Z betegner en azidogruppe N_3 eller en gruppe NR_4R_5 eller et intermediært beskyttet derivat deraf, og Alk, R_4 og R_5 har den i sammenhæng med den almene formel I angivne betydning.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at alkyleringen ii) til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor R_4 og/eller R_5 har en
15 anden betydning end hydrogen, sker ved reduktiv C_{1-6} -alkylering af den tilsvarende forbindelse med den almene formel I, hvor R_4 og/eller R_5 betegner hydrogen, under anvendelse af et tilsvarende aldehyd eller en tilsvarende keton og et tilsvarende reduktionsmiddel.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
20 k e n d e t e g n e t ved, R_1 betegner hydrogen, og R_2 betegner hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer.

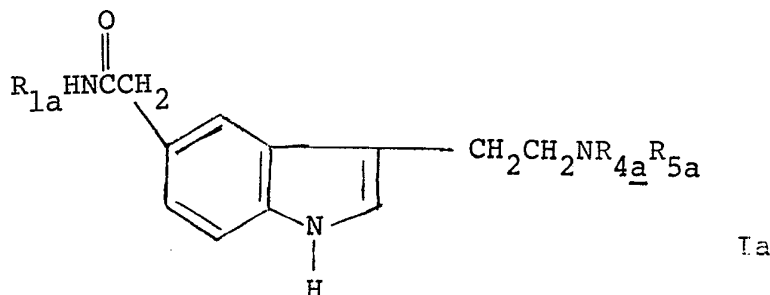
10. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R_3 betegner hydrogen.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
25 k e n d e t e g n e t ved, at Alk betegner usubstitueret alkylen med 2 carbonatomer.

12. Fremgangsmåde ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R_4 og R_5 , som kan have samme eller forskellig betydning, hver betegner hydrogen, methyl eller ethyl, og
30 R_6 og R_7 hver betegner hydrogen.

13. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles forbindelser med den almene formel Ia



- 5 hvor R_{1a} betegner hydrogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, R_{4a} og R_{5a} , som kan have samme eller forskellig betydning, hver betegner hydrogen, methyl eller ethyl, så at det samlede antal carbonatomer i R_{4a} og R_{5a} ikke overstiger to, eller R_{4a} og R_{5a} sammen betegner en benzylidengruppe, eller fysiologisk tolerable syreadditionssalte
- 10 eller solvater deraf.

14. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der fremstilles en forbindelse udvalgt blandt 3-(2-aminoethyl)-1H-indol-5-acetamid og 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-acetamid eller et fysiologisk tolerabelt
- 15 syreadditionssalt eller solvat deraf.

15. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-14, k e n d e t e g n e t ved, at det fysiologisk tolerable syreadditionssalt er et hydrochlorid, hydrobromid, sulfat, fumarat eller et maleat.