



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **178192**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 401/04, 401/14, 209/04

Styret for det industrielle rettsvern

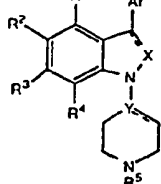
(21) Søknadsnr	912739	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	12.07.91	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	12.07.91	(30) Prioritet	30.07.90, DK, 1811/90
(41) Alm. tilgj.	31.01.92		
(44) Utlegningsdato	30.10.95		

(71) Patentsøker H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, DK-2500 København-Valby, DK
(72) Oppfinner Jens Kristian Perregaard, Jægerspris, DK
Kim Andersen, København V, DK
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 3-arylindol- og 3-arylindazolderivater

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** 3-arylindol- eller 3-arylindazolderivater med formel:



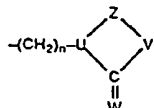
hvor Ar er eventuelt substituert fenyl eller en heteroaromatisk gruppe;

R¹-R⁴ er uavhengig valgt fra hydrogen, halogen, alkyl, alkoksy, hydroksy, nitro, alkyltio, alkylsulfonyl, alkyl- eller dialkylamino, cyano, trifluormetyl eller trifluormetyltio;

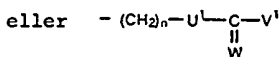
de stiplede linjer betegner eventuelle blindinger;

X er N eller en gruppe CR⁶ hvor R⁶ er hydrogen, halogen, trifluormetyl eller alkyl, eller X er CH₂; Y er N eller CH, eller Y er C;

R⁵ er hydrogen, cykloalkyl, cykloalkylmetyl, alkyl eller alkenyl, eventuelt substituert med én eller to hydroksygrupper, eller R⁵ er en gruppe tatt fra strukturene 1a og 1b:



1a.



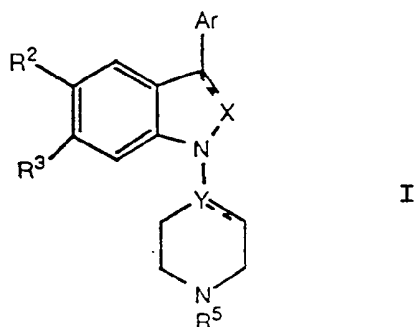
1b.

hvor n er et helt tall fra 2-6; W er O eller S, U er N eller CH; Z er -(CH₂)_m-, m er 2 eller 3, -CH=CH-, 1,2-fenylene eller -COCH₂- eller -CSCH₂-; V er O, S, CH₂ eller NR⁷; U¹ er O, S, CH₂ eller NR⁸; og V¹ er NR⁹R¹⁰, OR¹¹, SR¹² eller CR¹³R¹⁴R¹⁵, og R⁷-R¹⁵ uavhengig er hydrogen, alkyl, alkenyl, cykloalkyl eller cykloalkylalkyl;

kan fremstilles ved i og for seg kjente fremgangsmåter. Forbindelsene er selektive sentralt virkende 5-HT₂-antagonister i hjernen og er nyttige ved behandling av angst, aggresjon, depresjon, søvnforstyrrelser, migræne, negative symptomer av schizofreni, droge-induserer Parkinsonisme og Parkinsons's sykdom.

Foreliggende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 3-arylindol- eller 3-arylindazolderivater, og deres syreaddisjonssalter, med selektiv og langvarig sentral serotonin S_2 - (5-hydroksytryptamin-2; 5-HT₂) antagonistisk aktivitet. Forbindelsene er nyttige ved behandling av CNS-lidelser, såsom angst, aggresjon, depresjon, søvnforstyrrelser, migrene, negative symptomer av schizofreni og Parkinson's sykdom med lav grad av uønskede bivirkninger.

Oppfinnelsen vedrører således fremstilling av et terapeutisk aktivt 3-arylindol- eller 3-aryl-indazolderivat med formel I:



hvor Ar er fenyl, fluorfenyl og tienyl;

R^2 og R^3 velges uavhengig fra hydrogen, halogen, lavere alkyl eller trifluormetyl;

den stiplede linje som utgår fra X i ringsystemet betegner en eventuell binding; når nevnte stiplede linje indikerer en binding, er X nitrogen eller en gruppe CR^6 , hvor R^6 er hydrogen, halogen, trifluormetyl eller lavere alkyl; når den stiplede linje betegner ingen binding, er $X = CH_2$;

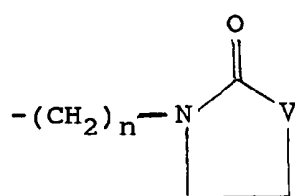
den stiplede linje som utgår fra Y betegner en eventuell binding;

når den ikke betegner en binding, er $Y = N$ eller CH ; og når den betegner en binding, er $Y = C$:

R^5 er hydrogen eller lavere alkyl, eventuelt substituert med en hydroksygruppe, eller R^5 er en gruppe valgt fra strukturene 1a og 1b:

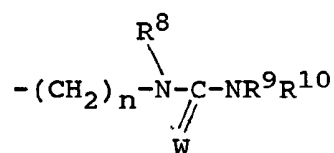
5

10



1a

eller



1b

hvor n er et helt tall fra 2-6;

5

V er O, CH_2 eller NR^7 , hvor R^7 er hydrogen eller lavere alkyl, eller R^7 er en gruppe $-C(=A)-B$, hvor A er O eller S, B er en gruppe som er alkyl eller alkenyl som inneholder fra 1-24 karbonatomer;

W er oksygen eller svovel;

10

R^8 , R^9 og R^{10} er hydrogen eller lavere alkyl, og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav,

Betegnelsen "lavere alkyl" er ment å skulle bety en rett eller forgrenet alkylgruppe med fra én til fire karbonatomer, slik som metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sek-butyl, etc. Lavere alkoksy, lavere alkyltio, lavere alkylsulfonyl, lavere alkylamino og lavere dialkylamino betegner på lignende måte slike grupper hvor alkyl delen er en lavere alkylgruppe slik som foran definert.

20

Lavere alkenyl er ment å bety en alkenylgruppe som inneholder fra 2 til 4 karbonatomer, f.eks. etenyl, 1-propenyl, 2-butenyl etc.

25

Halogen betyr fluor, klor, brom eller jod.

Uttrykket "angir en eventuell binding" skal bety at de stiplede linjer betyr eller betyr ikke en binding, dvs. at ringene har eller har ikke en dobbeltbinding der hvor de stiplede linjer finnes i formel I.

5

Syreaddisjonssaltene er farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene med formel I dannet med ikke-toksiske syrer. Eksempler på slike organiske salter er saltene med maleinsyre, fumarsyre, benzosyre, askorbinsyre, embonsyre, ravsyre, oksalsyre, bis-metylsalicylsyre, metansulfonsyre, etandisulfonsyre, eddiksyre, propionsyre, vinsyre, salicylsyre, sitronsyre, glukonsyre, melkesyre, eplesyre, mandelsyre, kanelisyre, citrakonsyre, aspartinsyre, stearinsyre, palmitinsyre, itakonsyre, glykolsyre, p-amino-benzosyre, glutaminsyre, benzensulfonsyre og teofyllin-eddiksyre, samt 8-halogenteofyllinene, f.eks. 8-brom-teofyllin. Eksempler på slike uorganiske salter er saltene med saltsyre, hydrobromsyre, svovelsyre, sulfaminsyre, fosforsyre og salpetersyre.

20

Bare ett 3-arylindol- eller 3-arylindazol-derivat substituert i 1-stillingen med en piperidinyll-, piperazinyll- eller tetrahydropyridylgruppe er kjent fra teknikkens stand.

25 1-(1-Metyl-4-piperidinyll)-3-fenylindol er omtalt i Adachi et al., Chem. Pharm. Bull., 33(5), 1826-1935, (1985) som et mellomprodukt ved syntesen av 2-acyl-N-(1-metyl-4-piperidinyll)anilin. Ingenting er sagt eller antydnet med hensyn til de farmakologiske egenskaper hos nevnte forbindelse.

30

På den annen side er indol- eller indazolderivater med en arylsubstituent i 1-stilling og en tetrahydropyridyl-, piperidinyll- eller piperazinyllgruppe i 3-stillingen blitt omtalt i et antall patenter.

35

DE Offenlegungsschrift nr. 2811031 (Laboratories Sauba S.A.) vedrører 1-(eventuelt substituert fenyl)-3-((4-alkyl

eller aryl)-piperazin-1-yl)-indol-derivater som er blitt
pastått å ha antiinflammatorisk aktivitet.

5 EP-A2 224919 (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.) beskriver
1-fenyl-3-(4-tiazolylalkyl)piperazin-1-yl)-indolderivater
som antiallergiske midler.

10 DE Offenlegungsschrift nr. 1695604 (Pfizer Corporation)
beskriver 1-fenyl-3-(eventuelt 1-benzyl eller 1-metylsub-
stituert 4-piperidiny1)-2-indoloner med antidepressive
virkninger.

15 EP-A 0 135 781 og US patentene nr. 4,670,447, 4,758,668 og
4,853,470 vedrører alle generisk en meget bred klasse av 1-
aryl-3-piperidylindazoler som sies å ha analgesiske og
antipsykotiske og i noen av patentene også antidepressive
virkninger. Antipsykotiske virkninger er vist ved "the
apomorphine climbing assay", som er en test på klassisk
neuroleptisk aktivitet, dvs. dopamin-antagonisme, og anti-
20 depressive virkninger er vist i tetrabennazin-ptosis-testen
for noen få forbindelser.

25 EP-A 0281 309 og US-patent nr. 4,831,031 viser 3-[4-(hete-
rocykloetyl- (eller -butyl)piperazin-1-yl]indazoler substi-
tuert i 1-stillingen med trifluormetylfenyl og de hevdes å
være anvendelige som antipsykotiske midler som vist i "the
apomorphine-climbing-test".

30 Europeisk patentpublikasjon nr. 0 302 423 vedrører 1-fenyl-
3-(1-piperaziny1)-1H-indazoler som hevdes å være anvendeli-
ge som analgesiske midler, antikonvulsanter og antidepres-
sive midler, og den antidepressive virkning er igjen vist i
tetrabenazin-ptosis-testen i mus. Bare resultater for noen
få forbindelser som viser ganske svake virkninger er an-
35 gitt.

Fra US-patent nr. 4,710,500, dvs. NO-patent 165837 (tilsva-

rende EP-patent nr. 0200323) er det kjent 1-aryl-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-yl)-, 1-aryl-3-(4-piperidinyl)- og 1-aryl-3-(1-piperazinyl)-indolderivater. Forbindelsene hevdes å være kraftige og langvarige dopamin-antagonister, og følgelig å være nyttige ved behandlingen av psykoser og i tillegg å være sterke 5-HT₂-antagonister, hvilket indikerer at de har virkninger ved behandlingen av depresjon, negative symptomer på schizofreni og neuroleptisk-indusert ekstrapyramidale bivirkninger og kardiovaskulære lidelser. Noen av forbindelsene er selektive 5-HT₂-antagonister in vivo.

Tidligere bevis på forskjellige kliniske virkninger av 5-HT₂-antagonister er blitt angitt. F.eks. kan det refereres til følgende:

Den selektive 5-HT₂-antagonisk-ritanserin har vist seg å være en antidepressant og forbedre depressive symptomer av schizofreni (E. Klieser, W. H. Strauss; Pharmacopsychiat. 21 (1988), s. 391-393), og det er blitt vist at forbindelsen utøver virkninger i et dyreforsøk som minner om angstfordrivende (F.C. Colpart et al.; Psychopharmacology (1985) 86; 303-305). Ytterligere har det vist seg at ritanserin forbedrer søvnkvaliteten (P.A.J. Janssen; Pharmacopsychiat. 21 (1988) 33-37).

Ytterligere er det alminnelig trodd at 5-HT er involvert i migreaneanfall. Forbindelsen mellom 5HT og migreaneanfall er flere og det antydes et antall mekanismer hvorved 5-HT kan være involvert (Scrip Report; "Migraine - Current trends in research and treatment"; PJB Publications Ltd.; Mai 1991). Forskjellige 5-HT₂-antagonister er ved klinisk utprøving som antimigrenemidler, slik som sergolexol (jfr. f.eks. Pharma Projects. mai 1991, 1359-1365).

Studier av den blandede serotonin- og dopamin-reseptor-antagonisk-setoperon indikerer at blokkering av 5-HT₂-

reseptorer kan medføre forbedring av de negative symptomer av schizofreni (Ceulemans et al., Psychopharmacology (1985) 85, 329-332).

- 5 Til slutt har man funnet at ritanserin lindrer neuroleptisk-indusert parkinsonisme (Bersani et al.; Clinical Neuropharmacology, 13, NO. 6 (1990), 500-506).

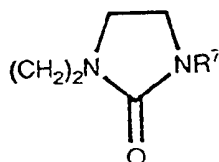
10 Overraskende er det nå funnet at de nye indol- eller indazolderivater fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er selektive 5-HT₂-antagonister med forlenget aktivitet, og de er følgelig nyttige ved behandlingen av angst, aggresjon, depresjon, søvnforstyrrelser, migrene, negative symptomer av schizofreni, medikament-indusert parkinsonisme
15 og Parkinson's sykdom, i alt vesentlig uten å forårsake neurologiske bivirkninger.

Forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er selektive og de fleste av dem meget selektive, antagonister
20 av 5-HT₂-reseptoren, målt som forholdet mellom den antagonistiske aktivitet for dopamin D-2-reseptoren og 5-HT₂. Bare noen få forbindelser med en slik selektivitetsprofil er kjent fra teknikkens stand. Slike forbindelser omfatter ritanserin, seganserin, ICI 169369, ICI 170809, sergolexol
25 og MDL 11939, hvilke forbindelser er meget forskjellige i kjemisk struktur fra foreliggende forbindelser.

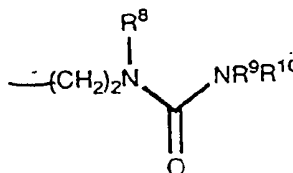
En foretrukken undergruppe av forbindelser er de, hvor X er en CR⁶-gruppe; mest foretrukket er de hvor R² og/eller R⁶
30 er forskjellig fra hydrogen.

Fortrinnsvis er Ar fenyl, mest foretrukket 4-fluorfenyl; R⁵ er en gruppe

35



eller



hvor R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} uavhengig er valgt fra hydrogen, lavere alkyl eller alkenyl;
 R^2 er valgt fra halogen, $-CF_3$ og $-CH_3$; R^3 er valgt fra H, halogen, $-CF_3$ og $-CH_3$; og R^1 og R^4 er H.

5

Spesielt foretrukne forbindelser er:

- 5-Klor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(3-metylimidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,
10 3-(4-fluorfenyl)-1-[1[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-5-metyl-1H-indol,
3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,
2,5-dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol,
15 2,5-dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-lindol,
2,5-dimetyl-3-(4-fluorfenyl)L-1-(1-metyl-4-piperidyl)-1H-indol, og
20 1-[1-[2-(1,3-dimetyl-1-ureido)etyl]-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol.

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

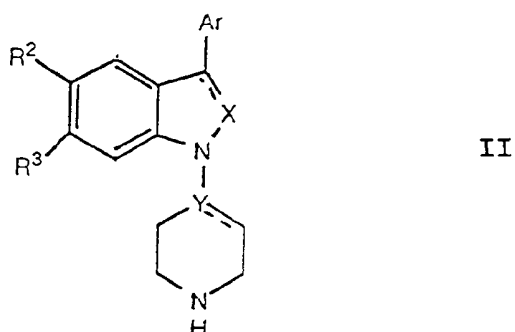
Egnede farmasøytiske preparater kan fremstilles etter
30 velkjente metoder på området. Konvensjonelt administreres forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen i enhetsdoseform som inneholder nevnte forbindelse i en mengde på ca. 0,10 - 100 mg, fortrinnsvis ca. 1 - 50 mg.

35 De totale daglige doser varierer vanligvis fra ca. 0,1 - 500 mg aktiv forbindelse fremstilt ifølge oppfinnelsen. I et videre aspekt av foreliggende oppfinnelse frembringes

anvendelsen av en forbindelse med formel I for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandlingen av CNS-lidelser.

5 Forbindelsene med formel I fremstilles ved følgende fremgangsmåte:

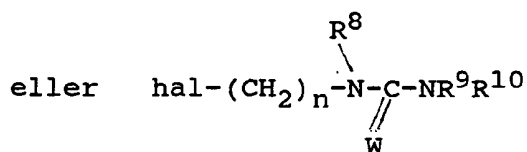
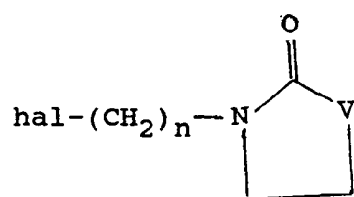
a) å omsette en forbindelse med den følgende formel II



hvor R^2 , R^3 , X, Y, Ar og de stiplede linjer er som foran definert,

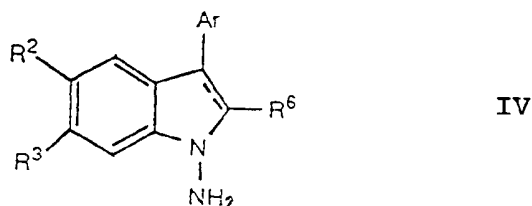
med et lavere alkyl-halogenid, alkylmesylat eller -tosylat, med et epoksyd med formelen $H_2C - CHR'$,

20 hvor R' er hydrogen, metyl eller etyl, eller med et halogenid med den generelle formel IIIa eller IIIb

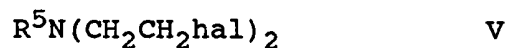


hvor n , V, W, R^8 , R^9 og R^{10} er som foran definert;

b) å omsette en forbindelse med den følgende formel IV:

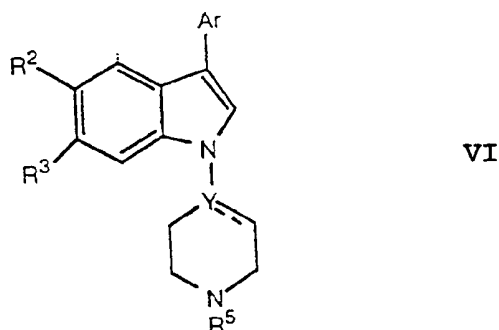


hvor R^2 , R^3 , R^6 , Ar og den stiplede linje er som foran
definert, med en forbindelse med den generelle formel V



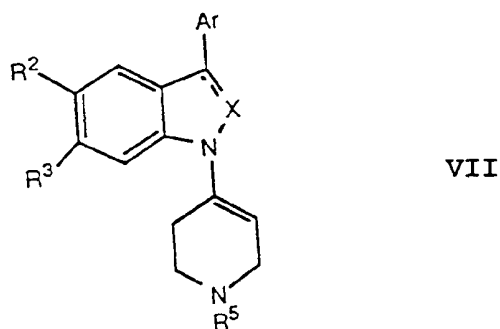
hvor R^5 er som foran definert og hal er halogen;

c) å redusere indolringen av en forbindelse med den
generelle formel VI



hvor R^2 , R^3 , R^5 , Ar, Y og den stiplede linje er som foran
definert, til en dihydroindol-ring;

d) å redusere den dobbelte binding i tetrahydropyridyl-
ringen i en forbindelse med formelen VII:

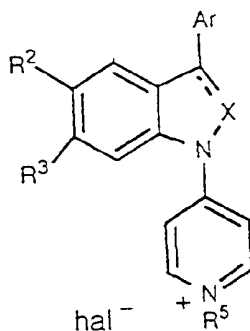


hvor R^2 , R^3 , R^5 , X, Ar og den stiplede linje er som foran
definert;

e) å redusere pyridinringen i en forbindelse med følgende
formel VIII:

10

5



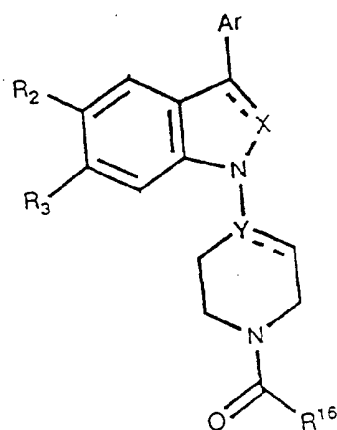
VIII

10 hvor R^2 , R^3 , R^5 , X , Ar og den stiplede linje er som foran definert, bortsett fra at R^5 ikke kan være hydrogen, og hal er halogen, til en tetrahydropyridinring;

15 f) å redusere pyridinringen i en forbindelse med formel VIII foran eller pyridylringen av en forbindelse med formel XIV til en piperidinring;

g) å redusere karbonylgruppen i en forbindelse med følgende formel IX:

20



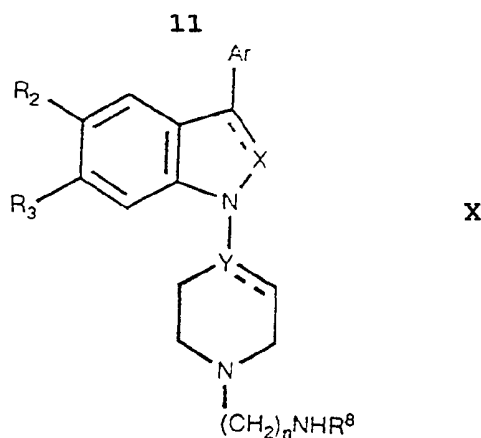
IX

30

hvor R^2 og R^3 , X , Y , Ar og de stiplede linjer er som tidligere definert, og R^{16} er hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkoksy;

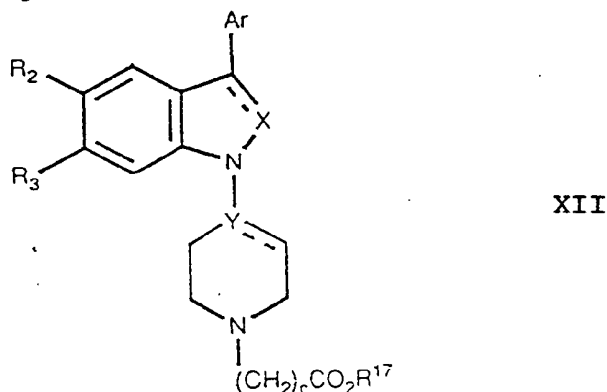
35

h) å acylere et aminoalkylderivat med den følgende formel X:



hvor R^2 , R^3 , X, Y, Ar, R^8 , n og de stiplede linjer er som foran definert, med et acyleringsmiddel slik som et karboksylsyrehalogenid, anhydrid eller blandet anhydrid, eller et karbamoyl- eller tiokarbamoylchlorid, et isocyanat, isotiocyanat, eller et substituert klorformiat;

i) å redusere en karboksylsyre eller et karboksylsyrederivat med følgende formel XII:



hvor R^2 og R^3 , X, Y, Ar og de stiplede linjer er som tidligere definert, R^{17} er hydrogen eller lavere alkyl og p er 1, 2 eller 3;

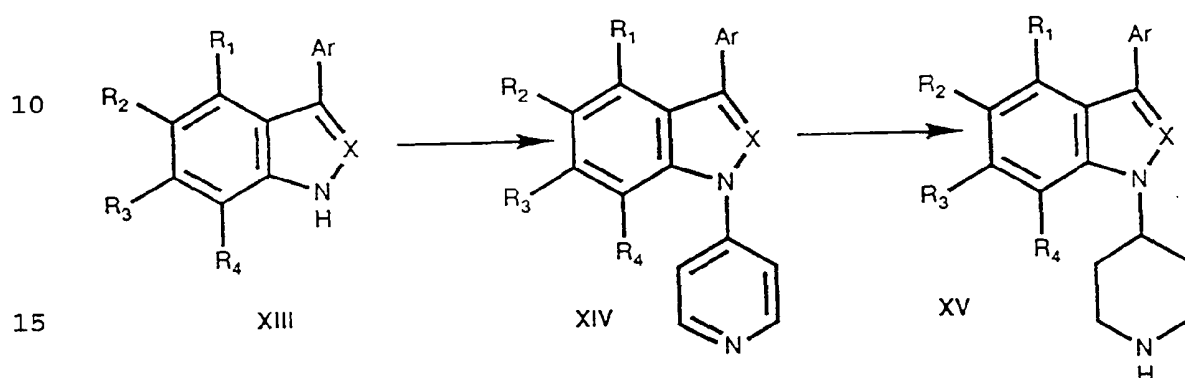
og deretter, hvis ønsket:

å omdanne en forbindelse fremstilt ved en av fremgangsmåtene (a) til (i) til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

I fremgangsmåte (a) utføres reaksjonen hensiktsmessig ved 20-120°C i et aprotisk løsningsmiddel, slik som aceton

eller metyl-isobutyl-keton i nærvær av en fri base (f.eks. K_2CO_3 eller trietylamin), og utgangsforbindelsene med formel II fremstilles som beskrevet nedenfor.

- 5 3-Aryl-1-(4-piperidyl)indoler og 3-aryl-1-(4-piperidyl)indazoler fremstilles som vist i det følgende reaksjonsskjema:



hvor R^1 - R^4 , R^6 og Ar er som foran definert.

- 20 Et 3-arylindol eller 3-arylindazol med formelen XIII aryle-
res med 4-klor- eller 4-brompyridin i NMP, DMF, HMPA eller
DMSO med kaliumkarbonat som base og katalyseres med kobber,
kobber(I)jodid eller kobber(I)bromid ved 150-210°C. Det
således erholdte 3-aryl-1-(4-pyridyl)-indol eller 3-aryl-1-
25 (4-pyridyl)indazol med formel XIV reduseres til 3-aryl-1-
(4-piperidyl)indol eller 3-aryl-1-(4-piperidyl)indazol med
formelen XV med hydrogen ved lavt trykk (3 atm.) i nærvær
av platina.
- 30 3-Arylindoler, som er usubstituert i 2-stillingen, frem-
stilles fra de tilsvarende 2-cyano-3-arylindoler eller 3-
arylindol-2-karboksylysreestere ved alkalisk eller sur
hydrolyse etterfulgt av dekarboksylering i NMP eller kino-
lin med kobberkatalyse. 2-cyano-3-arylindolene og 3-aryl-
35 indol-2-karboksylysreesterne som anvendes fremstilles enten
fra de tilsvarende aniliner ved Japp-Klingemann-reaksjon
fulgt av Fischer-indol-syntese eller fra de tilsvarende 2-

benzoylaniliner i henhold til modifiserte litteraturfremgangsmåter (Morooka et al, Synthesis, 1978, 445, Hughes et al, J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales, 1939, 72, 209 og C.D. Jones, J. Org. Chem., 1972, 37, 3624).

5

2-Substituerte 3-arylindoler fremstilles enten fra de tilsvarende 2-benzoylaniliner eller ved Fischer-indol-syntese fra de tilsvarende substituerte fenylhydrazoner (f.eks. (4-fluorfenyl)aceton(4-metylfenyl)hydrazon) ifølge modifiserte litteraturfremgangsmåter (Greuter et al, Helv. Chem. Acta, 1974, 57, 291 og Yamamoto et al, Chem. Pharm. Bull., 1968, 16, 2313).

10

3-Arylindazoler fremstilles enten fra de tilsvarende 2-benzoylaniliner eller ved å oppvarme det tilsvarende 2-klor-eller brombenzofenon-hydrazon med base, ifølge modifiserte litteraturfremgangsmåter (Dziewonski et al., Bull. Intern. Acad. Polonaise, Casse Sci. Math. Nat., 1935A, 333 (Chem. Abstr., 1936, 30, 1972(og Gladstone et al., J.Chem. Soc., 1965, 3048)).

20

2-Halogen-3-aryl-1-(4-piperidyl)indoler fremstilles fra de tilsvarende 3-aryl-1-(4-piperidyl)indoler, hvori piperidin-nitrogenet beskyttes av en egent aminobeskyttende gruppe (f.eks. metyl- eller 2,2,2-gtrikloretyl-karbamat), ved halogenering med et halogeneringsreagens, såsom N-brom-succinimid, N-klorsuccinimid eller brom i et inert oppløsningsmiddel (f.eks. CCl₄ eller eddiksyre) i henhold til modifiserte litteraturfremgangsmåter (Hino et al., Tetrahedron, 1974, 30, 2123), etterfulgt av avblokkering av piperidinnitrogenet ved standardmetoder som er kjent for en kjemiker opplært i faget.

25

30

I fremgangsmåte (b) utføres omsetningen ved å oppvarme under tilbakeløp en forbindelse med formel IV med en forbindelse med formel V og en sterk base (f.eks. natriumamid) i et inert løsningsmiddel, f.eks. toluen. Utgangsforbindel-

35

sene med formel IV fremstilles ved å omsette de tilsvarende 3-arylindoler, fremstilt som beskrevet ovenfor, med hydrok-sylamin-O-sulfonsyre og sterk base (f.eks. kalium-tert.,butoksyd) i et polart aprotisk oppløsningsmiddel (f.eks. DMF).

I fremgangsmåte (c) utføres reduksjonen hensiktsmessig med et kompleks hydrid (f.eks. natriumborhydrid) i sur oppløs-ning (f.eks. trifluoreddiksyre).

I fremgangsmåte (d) utføres reduksjonen på egnet måte ved lavt hydrogentrykk (3) atmosfære i nærvær av platina eller palladium eller ved å oppvarme under tilbakeløp en forbin-delse med formel VII med ammoniumformat og palladium i et med vann blandbart oppløsningsmiddel (f.eks. etanol).

I fremgangsmåte (e) utføres reduksjonen med letthet med et komplekst hydrid (f.eks. natriumborhydrid i metanol), mens reduksjonen i metode (f) fortrinnsvis utføres ved kataly-tisk hydrogenering med platina som en katalysator. Utgangs-forbindelsene med formel VIII fremstilles ved å kvater-nisere et 1-(4-pyridyl)-3-arylindol eller 1-(4-pyridyl)-3-arylindazol, fremstilt som ovenfor beskrevet, med et lavere alkylhalogenid eller et halogenid med den generelle formel IIIa eller IIIb i MIBK eller aceton. Reduksjonen i frem-gangsmåte (g) utføres hensiktsmessig med litium-aluminium-hydrid i tetrahydrofuran eller dietyleter, eller med di-boran i tetrahydrofuran. Aminoalkylderivater med formel X (fremgangsmåte h) fremstilles ved å alkylere en forbindelse med formel II med et halogennitril med følgende formel $\text{hal}(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ (f.eks. K_2CO_3 eller trietylamin) i et inert løsningsmiddel såsom aceton, MIBK eller toluen ved forhøyet temperatur (30-100°C). Cyano-gruppen kan reduseres ifølge standardfremgangsmåter under anvendelse av f.eks. AlH_3 , LiAlH_4 eller B_2H_6 . R^9 -substituenten innføres ved direkte alkylering eller ved en acylerings-/reduksjonsfremgangsmåte som er åpenbar for en kjemiker som er opplært i faget.

Acylering av de slik erholdte aminoderivater oppnås ved å tilsette et acyleringsmiddel ved lav temperatur ($-20-30^{\circ}\text{C}$) fortrinnsvis i et klorinert oppløsningsmiddel (diklormetan, kloroform, eller 1,1,1-trikloreten) og hvis nødvendig, i nærvær av en base for å nøytralisere ethvert dannet surt reaksjonsprodukt.

I metode (i) utføres reduksjonen med letthet med et komplekst hydrid (f.eks. litium-aluminium-hydrid) i et inert oppløsningsmiddel (f.eks. dietyleter). Utgangsforbindelsene med formel XII fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel II med en halogenkarboksylsyreester med formel $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{17}$ i nærvær av en base (f.eks. K_2CO_3 eller trietylamin) i et inert oppløsningsmiddel såsom aceton, MIBK eller toluen ved forhøyet temperatur ($30-100^{\circ}\text{C}$).

ω -Halogenalkyl-2-imidazolidinon-alkyleringsreagensene (understruktur av struktur IIIa) ble fremstilt ifølge modifiserte litteraturfremgangsmåter (se f.eks. Johnston, T.P.; McCaleb, G.S.; Montgomery, J.A. The Synthesis of Antineoplastic Agents. XXXII. N-Nitrosureas. J. Med.Chem. 1963, 6, 669-681; Ebetino, F.F. Belg. Patent 653421, 1965; Chem. Abstr. 1966, 64, 12684; Costeli, J.; Züst, A. Ger. Offen 2035370, 1971; Chem. Abstr. 1971, 74, 87985z). Andre sidekjeder med struktur IIIa ble fremstilt som angitt i litteraturen.

Syreaddisjonssaltene av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen fremstilles lett ved fremgangsmåter som er velkjente på området. Basen omsettes med enten den beregnede mengde organiske eller uorganiske syre i et med vann blandbart løsningsmiddel, såsom aceton eller etanol, med isolering av saltet ved konsentrasjon og kjøling, eller med et overskudd av syren i et med vann ublandbart løsningsmiddel, såsom dietyleter eller kloroform, med direkte separering av det ønskede salt. Naturligvis kan disse salter også fremstilles ved den klassiske metode med dobbelt avspalt-

ning av egnede salter.

I det følgende illustreres oppfinnelsen ytterligere ved hjelp av eksempler.

5

EKSEMPEL 1

3-(4-Fluorfenyl)-1H-indol 1a

10

Metyl-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-2-karboksylat 22d (59,6 g) ble oppvarmet under tilbaketilbake-
løp i en blanding av metanol (1,5 l) og 2 N vandig NaOH (500 ml) i 3,5 timer. Reaksjons-
blandingen ble avkjølt til romtemperatur, oppløsningsmid-
lene ble inndampet i vakuum, og vann (500 ml) ble tilsatt. Den alkaliske oppløsning ble surgjort, og den således
dannede felling ble filtrert fra og oppløst i etylacetat (750 ml). Etylacetatløsningen ble vasket med saltvann (500 ml) og tørket (Na_2SO_4). Inndampning av løsningsmidlene ga råproduktet 4-fluorfeyl-1H-indol-2-karboksylsyre som ble anvendt uten ytterligere rensing.

20

En blanding av den urensede indol-2-karboksylsyre (55,0 g), Cu (2,0 g) og kinolin (1,0 l) ble oppvarmet under tilbake-
løp i 2,5 timer, avkjølt og filtrert. Filtratet ble helt i vann (800 ml) og ekstrahert med dietyleter (2 x 800 ml). De
forenede organiske faser ble deretter vasket med 1 N salt-
syre (4 x 1,0 l), vasket med saltvann (1,0 l) og tørket (Na_2SO_4). Inndampning av løsningsmidlet i vakuum ga tittel-
forbindelsen som ble felt med dietyleter. Utbytte 43,6 g, smp. 98-100°C.

30

På tilsvarende måte ble de følgende indolderivater fremstilt:

5-klor-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol 1b, smp. 81-83°C

3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol 1c, smp. 123-126°C

35

6-klor-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol 1d (olje)

5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol 1e, (olje).

3-(4-fluorfenyl)-5-trifluormetyl-1H-indol 1f, (olje).

5-klor-3-fenyl-1H-indol 1g, smp. 84-86°C.

EKSEMPEL 2

3-(4-Fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-indol 2a.

5

3-(4-Fluorfenyl)-1H-indol 1a (39,3 g), 4-klorpyridin-hydroklorid (55,8 g), K_2CO_3 (102,8 g), CuBr (15 g) og N-metylpyrrolidinon (1,2 l) ble oppvarmet under tilbakesløp og omrøring i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, helt i vann (1,0 l) og ekstrahert med dietyleter (2 x 1 l). De forenede organiske faser ble vasket med saltvann (3 x 1,5 l), tørket (Na_2SO_4) og behandlet med aktivert karbon. Inndampning av løsningsmidlet ga tittelforbindelsen som ble krystallisert fra dietyleter. Utbytte: 42,0 g, smp. 115-118°C.

15

På tilsvarende måte ble de følgende indolderivater fremstilt:

5-Klor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-indol 2b, smp. 162-164°C,
3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-(4-pyridyl)-1H-indol 2c, smp. 125-127°C,
5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-indol 2d, smp. 129-134°C,
6-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-indol 2e, smp. 194-198°C,
3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-5-trifluormetyl-1H-indol 2f, smp. 163-165°C,
5-klor-3-fenyl-1-(4-pyridyl)-1H-indol 2g, smp. 130-132°C.

30

EKSEMPEL 3

(mellomprodukter for metode a)

6-Klor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3a.

35

6-Klor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-indol 2e (1,8 g) ble oppløst i eddiksyre (100 ml) og PtO_2 (0,2 g) ble tilsatt. Etter hydrogenering i 30 timer ved 3 atm. ble kataly-

satoren filtrert av, eddiksyren ble inndampet i vakuum og vann (50 ml) ble tilsatt. Den sure løsning ble gjort alkalisk (pH >9) med konsentrert natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De forenede organiske faser ble
5 deretter vasket med fortynnet natriumhydroksyd (50 ml), vasket med saltvann og tørket (Na_2SO_4). Inndampning av løsningsmidlet ga 1,5 g av tittelforbindelsen som en olje.

På tilsvarende måte ble de følgende indol- og indazol-derivater fremstilt:

10 3-(4-Fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3b, (olje),
5-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3c, (olje),
3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3d, (olje),
15 5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3e, (olje),
3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-5-trifluormetyl-1H-indol 3f, (olje),
20 5-klor-3-fenyl-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3g, (olje),
6-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-1H-indazol 3h, (olje),
3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-5-trifluormetyl-1H-indazol 3i, (olje).

25 EKSEMPEL 4

(Metode a)

6-Klor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(3-metylimidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol, maleat 4a.

30 En blanding av 6-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3a (1,5 g), 1-(2-kloretyl)-3-metyl-2-imidazolidinon (1,1 g), K_2CO_3 (1,0 g), KI (0,5 g) og metylisobutylketon (100 ml) ble oppvarmet under tilbakesløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble kjølt, helt i vann (50 ml) og ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De forenede organiske faser ble tørket (Na_2SO_4), og løsningsmidlene ble inndampet

i vakuum. Den gjenværende olje ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/isopropanol 9:1 som inneholdt 4 % trietylamin). Tittelforbindelsen ble felt som maleat fra etylacetat. Utbytte: 1,4 g, smp. 110-112°C.

5

På tilsvarende måte ble de følgende indol- og indazol-derivater fremstilt:

6-Klor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4b, smp. 192-194°C,

10 6-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,hydroklorid,hydrat 4c, smp. 255-258°C,

5-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4d, smp. 171-174°C,

15 5-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4e, smp. 161-164°C,
5-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(3-metylimidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-piperidyl]-1H-indol 4f, smp. 128-133°C,

20 3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-5-metyl-1H-indol 4g, smp. 185-187°C,
3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-[1-[2-[3-(2-propylimidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,oksalat 4h, smp. 175-177°C,

25 3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-[1-[2-(3-metylimidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,fumarat 4i, smp. 103-105°C,

3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-[1-[2-(2-pyrrolidinon-1-yl)-etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,oksalat 4j, smp. 120-122°C.

30 3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4k, smp. 172-173°C,

3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,hydroklorid,hydrat 4l, smp. 242-244°C,

35 5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4m, smp. 153-156°C.

5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4n,smp. 143-145°C,

5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(oksazolidin-2-on-3-yl)-
etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4o, smp. 123-125°C,

5-klor-3-fenyl-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-
piperidyl]-1H-indol 4p, smp. 155-157°C,

5 5-klor-3-fenyl-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-
yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4q, smp. 146-148°C,

2,3-dihydro-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-(2-(imidazolidin-2-on-1-
yl)etyl)-4-piperidyl]-5-metyl-1H-indol 4r smp. 182-186°C,

10 3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-[1-(2-propyl)-4-piperidyl]-1H-
indol, maleat 4s, smp. 162-163°C,

6-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)-
etyl]-4-piperidyl]-1-indazol 4t, smp. 195-197°C,

3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-
piperidyl]-5-trifluormetyl-1H-indazol 4u, smp. 217-219°C,

15 3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-
yl]etyl]-4-piperidyl]-5-trifluormetyl-1H-indol 4v, smp.
156-158°C,

2-brom-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)-
etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4x, smp. 194-196°C.

EKSEMPEL 5

(Mellomprodukter for metoder e og f)

4-[2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-1-yl]-1-[2-(imida-
zolidin-2-on-1-yl)etyl]pyridiniumjodid 5a.

25 En blanding av 2,5-dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-
1H-indol 17a (5,0 g) og 1-(2-jodetyl)-2-imidazolidinon (7,6
g) og metylisobutylketon (50 ml) ble oppvarmet under til-
bakeløp i 6 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble
30 det utfelte produkt filtrert av og tørket i vakuum ved 70°C
over natten. Dette ga 6,3 g av tittelforbindelsen, smp.
215-217°C.

På tilsvarende måte ble de følgende indolderivater frem-
stilt:

35 4-[3-(4-Fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol-1-yl]-1-[2-(imidazoli-
din-2-on-1-yl)etyl]pyridiniumjodid 5b, smp. >250°C,

4-[3-(4-fluorfenyl)-5-trifluormetyl-1H-indol-1-yl]-1-[2-

(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]pyridiniumjodid 5c, smp.
>250°C.

EKSEMPEL 6

5 (Metode e)

2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol 6a.

10 4-[2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-1-yl]-1-[2-(imid-
azolidin-2-on-1-yl)etyl]-pyridiniumjodid 5a (6,3 g) ble
suspendert i etanol (100 ml), og natriumborhydrid (2,1 g)
ble tilsatt i tre porsjoner i løpet av 3,5 timer. Deretter
ble oppløsningsmidlet inndampet i vakuum og vann (100 ml)
ble tilsatt. Den erholdte blanding ble ekstrahert med
15 diklormetan (2 x 50 ml). De forenede organiske faser ble
vasket med saltvann (100 ml) og tørket (MgSO₄). Inndampning
av løsningsmidlet ga tittelforbindelsen som en olje, som
ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med
etylacetat/etanol 8:1 som inneholdt 4% trietylamin). Utbyt-
te. 2,5 g. smp. 151-153°C.

På tilsvarende måte ble de følgende indolderivater frem-
stilt:

25 2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin-4-yl)-1H-indol 6b, smp. 98-100°C,
3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-
1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-5-metyl-1H-indol 6c, smp.
129-131°C,
3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyri-
30 din-4-yl)-1H-indol, maleat 6d, smp. 168-171°C,
5-klor-2-metyl-1-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-
3-fenyl-1H-indol, oksalat 6e, smp. 165-168°C,
3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-
1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-5-trifluormetyl-1H-indol
35 6f, smp. 113-115°C.

EKSEMPEL 7(Metode d)

2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 7a.

5

Ammoniumformiat (12 g) ble tilsatt i små porsjoner i løpet av 18 timer til en oppvarmet blanding av 2,5-dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol 6a (1,9 g), 5 % palladium på aktivert karbon (1 g) og etanol (50 ml). Reaksjonsblandingen ble kjølt til romtemperatur, og oppløsningsmidlene ble inndampet i vakuum. Etter tilsetning av vann ble blandingen gjort alkalisk med konsentrert NaOH og ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De forenede organiske faser ble tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmidlene ble inndampet i vakuum. Dette ga tittelforbindelsen som krystalliserte fra dietyleter. Utbytte 0,2 g, smp. 188-190°C.

10

15

20

På tilsvarende måte ble de følgende indolderivater fremstilt:

3-(4-Fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-5-trifluormetyl-1H-indol 7b, smp. 182-186°C, 1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-2-metyl-3-fenyl-1H-indol 7c, smp. 179-183°C.

25

EKSEMPEL 8

(Mellomprodukter for metodene e og f)

4-[2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-1-yl]-1-metylpyridinium,jodid 8a.

30

2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-indol 17a (5,0 g), metyljodid (5 ml) og aceton (100 ml) ble oppvarmet ved 40°C i 18 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble det utfelte produkt filtrert fra og tørket i vakuum ved 70°C over natten. Utbytte 6,3 g, smp. 217-219°C.

35

På tilsvarende måte ble de følgende indolderivater frem-

stilt:

4-(5-Klor-2-metyl-3-fenyl-1H-indol-1-yl)-1-metylpyridinium, jodid 8b, smp. 225-227°C,

4-[3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol-1-yl]-1-metylpyridinium, jodid 8c, smp. >250°C.

EKSEMPEL 9

(Metode f)

2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyl-4-piperidyl)-1H-indol 9a.

4-[2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-1-yl]-1-metylpyridinium, jodid 8a (3,0 g) ble oppløst i eddiksyre (75 ml), og PtO_2 (0,4 g) ble tilsatt. Etter hydrogenering i 2 uker ved 3 atm. ble katalysatoren filtrert fra, eddiksyren ble inndampet i vakuum, og vann (50 ml) ble tilsatt. Den slik erholdte sure oppløsning ble gjort alkalisk (pH 9) med konsentrert natriumhydroksyd og ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De organiske faser ble suksessivt vasket med fortynnet natriumhydroksyd (50 ml), vasket med saltvann og tørket (Na_2SO_4). Inndampning av oppløsningsmidlet ga 1,3 g av tittelforbindelsen som en olje, som ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/etanol 8:1 som inneholdt 4 % trietylamin og krystallisert fra heptan. Utbytte: 0,4 g, smp. 110-112°C.

På tilsvarende måte ble følgende indolderivat fremstilt:

5-Klor-2-metyl-3-fenyl-1-(1-metyl-4-piperidyl)-1H-indol 9b, smp. 131-136°C (spaltning).

EKSEMPEL 10

(Mellomprodukter for metode g)

Metyl-4-[3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol-1-yl]piperidin-1-karboksylat 10a.

En blanding av 3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-(4-piperidyl)-1H-

indol 3d (6,0 g), K_2CO_3 (3,0 g) og diklormetan (50 ml) ble kjølt til 0-5°C, og en oppløsning av metylklorformiat (2,2 g) i diklormetan (50 ml) ble tilsatt i løpet av 0,5 timer. Etter reaksjon i ytterligere 2 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen vasket med vann (2 x 100 ml) og tørket ($MgSO_4$). Inndampning av oppløsningsmidlene i vakuum ga tittelforbindelsen som ble anvendt uten ytterligere rensing. Utbytte: 6,7 g (olje).

På tilsvarende måte ble de følgende indolderivater fremstilt:

2,2,2-Trikloretyl-4-[3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-1-yl]piperidin-1-karboksylat 10b (olje).

EKSEMPEL 11

(Metode g)

3-(4-Fluorfenyl)-5-metyl-1-(1-metyl-4-piperidyl)-1H-indol,-fumarat 11a.

En oppløsning av det ubehandlede metyl-4-[3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol-1-yl]piperidin-1-karboksylat 10a, (6,7 g) i tørt tetrahydrofuran (75 ml) ble tilsatt til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (4 g) i tørt tetrahydrofuran (75 ml) i løpet av 0,5 timer, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Etter kjøling på et isbad (5 ml) ble det tilsatt 6 N vandig NaOH (5 ml) og vann (10 ml) etter hverandre. Fellingen ble filtrert fra, filtratet ble tørket ($MgSO_4$) og oppløsningsmidlene ble inndampet i vakuum. Dette ga tittelforbindelsen som en olje, som ble felt som dens fumarat fra etanol. Utbytte 1,4 g, smp. 170-172°C.

EKSEMPEL 12

(Mellomprodukt for metode h)

1-[1-(2-Aminoetyl)-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol 12a.

En oppløsning av 3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3d (20 g), kloracetonitril (5,4 g) og trietylamin (7,5 ml) i N-metylpyrrolidinon (125 ml) ble oppvarmet ved 60°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble helt på is (200 g) og ekstrahert med dietyleter (2 x 200 ml). De forenede organiske faser ble vasket med saltvann (3 x 250 ml), tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmidlene inndampet i vakuum. Dette ga 1-[1-(2-cyanometyl)-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol, som en olje, som ble anvendt uten ytterligere rensning. Utbytte 22,2 g. Til en suspensjon av aluminiumklorid (5,0 g i tørr dietylter (200 ml) ble tilsatt litiumaluminiumhydrid (5,0 g ved 10-15°C. Deretter ble en oppløsning av den ubehandlede cyanometylforbindelse i tørt tetrahydrofuran (300 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 0,5 timer ved 10-15°C. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer, avkjølt på et isbad og konsentrert vandig NaOH (25 ml) ble tilsatt. De uorganiske salter ble filtrert fra, og oppløsningsmidlet inndampet i vakuum. Den gjenværende olje ble oppløst i diklormetan, tørket (MgSO_4) og oppløsningsmidlet ble inndampet. Dette ga tittelforbindelsen som en olje. Utbytte: 18,9 g.

EKSEMPEL 13

(Metode h)

1-(1-(2-(3,3-Dimetyl-1-tioureido)etyl)-4-piperidyl)-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol 13a.

En oppløsning av 1-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol, 12a (5,0 g), N,N-dimetyl-tiokarbamoylchlorid (2,1 g) og trietylamin (5 ml) i diklormetan (150 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Etter kjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen vasket med vann og tørket (MgSO_4). Inndampning av oppløsningsmidlet ga tittelforbindelsen som en olje som ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat som inneholdt 4 % trietylamin). Tittelforbindelsen felte fra etylacetat og ble omkrystallisert fra dietyl-

eter. Utbytte: 0,8 g, smp. 106-108°C.

På tilsvarende måte ble det følgende indolderivat fremstilt:

5

1-[1-[2-(3,3-Dimetyl-1-ureido)etyl]-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol 13b, smp. 126-128°C.

EKSEMPEL 14

10 (Mellomprodukt for metode h)

1-[1-(N-Metyl-2-aminoetyl)-4-piperidyl]-3-[4-fluorfenyl]-5-metyl-1H-indol 14a

En blanding av 1-[1-(2-aminoetyl)-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol 12a (8,9 g), K_2CO_3 (4,2 g og diklormetan (80 ml) ble avkjølt til 0-5°C og en oppløsning av metylklorformiat (2,9 g) i diklormetan (50 ml) ble tilsatt i løpet av 15 minutter. Etter reaksjon i ytterligere 2 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen vasket med vann (2x 50 ml), tørket ($MgSO_4$) og oppløsningsmidlene ble inndampet i vakuum. Dette ga 1-[1-(N-metoksykarbonyl-2-aminoetyl)-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol, som en olje som ble anvendt uten ytterligere rensning, Utbytte: 8,8 g.

25

En oppløsning av ubehandlet 1-(1-N-metoksykarbonyl-2-aminoetyl)-4-piperidyl)-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol (8,8 g) i tørt tetrahydrofuran (75 ml) ble tilsatt til en suspensjon av litiumaluminiumhydrid (2 g) i tørt tetrahydrofuran (75 ml) i løpet av 15 minutter, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1,5 timer. Etter kjøling på et isbad (4 ml) ble 4 N vandig NaOH (2,5 ml) og vann (10 ml) tilsatt etter hverandre. Fellingen ble filtrert fra, oppløsningen ble tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmidlene ble inndampet. Dette ga tittelforbindelsen som en olje. Utbytte: 6,9.

35

EKSEMPEL 15

(Metode h)

1-[1-[2-(1,3-Dimetyl-1-ureido)etyl]-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol, hydroklorid 15a.

5

En blanding av 1-(1-(N-metyl-2-aminoetyl)-4-piperidyl)-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol 14a (6,9 g), metylisocyanat (2,1 g) og K_2CO_3 (4 g) i metylisobutylketon (150 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 6 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble vann (100 ml) tilsatt, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De forenede organiske faser ble vasket med saltvann og tørket ($MgSO_4$). Inndampning av oppløsningsmidlet ga tittelforbindelsen som en olje som ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/etyl 4:1, som inneholdt 4 % trietylamin). Tittelforbindelsen ble felt som dets hydroklorid fra dietyleter. Utbytte: 0,9 g, smp. 88-90°C.

10

15

EKSEMPEL 16

20

(Metode i)

3-(4-Fluorfenyl)-1-[1-(2-hydroksyetyl)-4-piperidyl]-5-metyl-1H-indol, oksalat 16a.

25

30

35

En oppløsning av etylbromacetat i aceton ble tilsatt i løpet av 15 minutter til en blanding av 3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3d (5,0 g), K_2CO_3 (2,5 g) og aceton (100 ml) ved romtemperatur. Etter ytterligere 2 timer ble oppløsningsmidlene inndampet, vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml). De forenede organiske faser ble vasket med saltvann og tørket (Na_2SO_4). Inndampning av oppløsningsmidlet ga det urensede metyl-4-[3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol-1-yl]-1-piperidinacetat (6,0 g), som ble anvendt uten ytterligere rensning.

En oppløsning av ubehandlet metylester (6,0 g) i tetrahydrofuran (50 ml) ble tilsatt til en suspensjon av litium-

aluminiumhydrid (1,2 g) i tørt tetrahydrofuran (50 ml) og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 1 time. Etter kjøling på isbad, ble vann (1,5 ml) og 4 N vandig NaOH (1,5 ml) tilsatt. Fellingen ble filtrert fra og filtratet ble 5 tørket (Na_2SO_4). Inndampning av oppløsningsmidlene ga tittelforbindelsen (4,2 g) som en olje som ble renset på kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat som inneholdt 4% trietylamin). Tittelforbindelsen felte som dets oksalat fra aceton. Utbytte: 0,09 g, smp. 81-83°C.

10 EKSEMPEL 17

2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-indol 17a.

15 2,5-Dimetyl-(4-fluorfenyl)-1H-indol 24a (50 g), 4-brom-pyridin, hydroklorid (80 g), K_2CO_3 (90 g), CuBr (10 g) og N-metylpyrrolidon (750 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp og under omrøring i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble kjølt, helt i vann (1,0 l) og ekstrahert med dietyleter (2 x 750 ml). De forenede organiske faser ble vasket med 20 saltvann (3 x 1 l), tørket (Na_2SO_4) og behandlet med aktivert karbon. Inndampning av dietyleteren ga tittelforbindelsen (29,8 g) som ble renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/heptan 3:1). Tittelforbindelsen krystalliserte fra dietyleter. Utbytte: 20,5 g, 25 smp. 172-174°C.

På tilsvarende måte ble de følgende indol- og indazol-derivater fremstilt:

5-Klor-2-metyl-3-fenyl-1-(4-pyridyl)-1H-indol 17b, smp. 158-160°C,

30 6-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-1H-indazol 17c., (olje),

3-(4-fluorfenyl)-1-(4-pyridyl)-5-trifluormetyl-1H-indazol 17d, (olje).

EKSEMPEL 18

(Metode c)

2,3-Dihydro-5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-1H-indol 18a

5

Til en oppløsning av 5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-1H-indol 3a (2 g) i trifluoreddiksyre (30 ml) ble tilsatt natriumcyanoborhydrid (1 g). Etter 2 timers reaksjon ved romtemperatur ble oppløsningsmidlet inndampet i vakuu og etylacetat (50 ml) ble tilsatt. Blandingen ble vasket to ganger med vandig 2 N natriumhydroksyd (50 ml) og tørket (Na_2SO_4). Inndampning av oppløsningsmidlet i vakuu ga råproduktet som ble anvendt uten ytterligere rensning. Utbytte: 1,5 g (olje).

15

På tilsvarende måte ble det følgende indolderivat fremstilt:

2,3-Dihydro-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-5-metyl-1H-indol 18b, smp. 180-185°C.

20

EKSEMPEL 19

(Mellomprodukt for metode b)

1-amino-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol 19a

25

Kalium-tert-butoksyd (7,5 g) ble tilsatt til en oppløsning av 3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol 1c (15 g) i løpet av 15 minutter ved 0-5°C. Deretter ble en suspensjon av kaliumhydroksylamin-O-sulfonat i DMF (fremstilt ved tilsetning av kalium tert-butoksyd (7,5 g) til en suspensjon av hydroksylamin-O-sulfonsyre (7,6 g) i DMF (100 ml) i løpet av 0,5 timer ved 0-5°C) tilsatt langsomt ved 0-5°C. Etter reaksjon ved 0°C i 1 time ble blandingen helt i is og ekstrahert med dietyleter (2 x 250 ml). De forenede organiske faser ble vasket med saltvann (3 x 250 ml) og tørket (Na_2SO_4). Inndampning av oppløsningsmidlene ga tittelforbindelsen som ble rensset ved kolonnekromatografi på kisel-

35

gel (eluert med etylacetat/heptan 1:3) og krystallisert fra dietyleter. Utbytte: 4,3 g, smp. 116-120°C.

EKSEMPEL 20

5 (Metode b)

3-(4-Fluorfenyl)-5-metyl-1-(1-metylpiperazin-4-yl)-1H-indol
20a.

10 Til en blanding av 1-amino-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol 19a (1 g) og toluen (20 ml) ble tilsatt en 50%ig suspensjon av natriumamid i xylen (1,0 ml). Etter reaksjon i 15 minutter ved romtemperatur ble en oppløsning av N,N-bis(2-kloretyl)metylamin (0,8 g) i toluen tilsatt langsomt, og blandingen ble oppvarmet under tilbakeløp i 3 timer.

15 Etter kjøling til romtemperatur, ble oppløsningsmidlet inndampet i vakuum og vann (100 ml) ble tilsatt. Blandingene ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml) og de forenede organiske faser ble tørket (Na_2SO_4). Inndampning av oppløsningsmidlene i vakuum ga tittelforbindelsen som ble rensset

20 ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat-/etanol 4:1 som inneholdt 4 % trietylamin) og krystalliserte fra heptan. Utbytte: 0,5 g, smp. 105-107°C.

EKSEMPEL 21

25 1-[1-[2-(3-Acetylimidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol, oksalat 21a (prodroge).

Til en blanding av 3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-5-metyl-1H-indol 4g (3 g),

30 K_2CO_3 (1,3 g) og toluen (50 ml) ble tilsatt en oppløsning av acetylklorid (0,6 ml) i toluen (5 ml) i løpet av 10 minutter ved 0-5°C. Etter reaksjon i ytterligere 18 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingene filtrert, oppløsningsmidlet ble inndampet i vakuum og etylacetat (50 ml)

35 ble tilsatt. Den slik dannede oppløsning ble vasket med saltvann (50 ml), tørket (Na_2SO_4) og oppløsningsmidlet ble inndampet i vakuum. Dette ga tittelforbindelsen som en olje

som ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat som inneholdt 4% trietylamin). Tittelforbindelsen felte som dets oksalat fra aceton. Utbytte: 2,0 g, smp. 233-235°C.

5

På tilsvarende måte ble det følgende indolderivat fremstilt:

1-[1-[2-(3-dekanoylimidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol, oksalat 21b, smp.

10

175-176°C.

EKSEMPEL 22

Metyl-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol-2-karboksylat 22a.

15

Til en oppløsning av p-toluidin (119,4 g) i konsentrert vandig HCl (575 ml) ble tilsatt en oppløsning av NaNO₂ (84,6 g) i vann (500 ml) ved 0-5°C i løpet av 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble tilsatt i én porsjon til en blanding av metyl-2-(4-fluorbenzyl)-3-okso-butanoat (250 g),

20

KOH (220 g), vann (0,5 l), etanol (1,25 l) og is (2 kg) under omrøring. Etter reaksjon i 2 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen ekstrahert med dietyleter (2 x 2 l). De forenede organiske faser ble vasket med vann (3 l) og tørket (Na₂SO₄). Inndampning av oppløsningsmidlene ga

25

det ubehandlede 4-tolylhydrazon av metyl-2-okso-3-(4-fluorfenyl)-propanoat (330 g) som ble anvendt uten ytterligere rensning.

30

En blanding av det ubehandlede hydrazon, metanol (2,25 l) og vandig H₂SO₄ (100 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble kjølt til romtemperatur og en del av oppløsningsmidlene ble inndampet i vakuum. Den slik erholdte oppløsning ble kjølt til 0°C og den utfelte forbindelse ble filtrert av og tørket over natt i vakuum ved 60°C. Utbytte: 180 g, smp. 151-155°C.

35

På tilsvarende måte ble de følgende indolderivater frem-

stilt:

Metyl-5-klor-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-2-karboksylat 22b,
smp. 184-186°C,
metyl-5-fluor-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-2-karboksylat, 22c,
5 (olje),
metyl-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-2-karboksylat 22d, smp.
148-150°C,
metyl-3-(4-fluorfenyl)-5-trifluormetyl-1H-indol-2-karbok-
sylat 22e, smp. 136-139°C,
10 metyl-5-klor-3-fenyl-1H-indol-2-karboksylat 22f, (olje).

EKSEMPEL 23

Metyl-6-klor-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-2-karboksylat 23a

15 Til en blanding av en 50%'ig natriumhydridsuspensjon i
mineralolje (52,5 g) (som ble ekstrahert med tørt heptan)
og tørt tetrahydrofuran (250 ml) ble tilsatt en oppløsning
av N-benzoyl 5-klor-2-(4-fluorbenzoyl)anilin (129 g) i tørt
tetrahydrofuran (500 ml) i løpet av 0,5 timer ved 20°C
20 (isbad). Etter 1 time ble metyl-2-bromacetat (101 ml)
tilsatt i løpet av 0,5 timer ved 20°C (isbad) og blandingen
ble rørt i ytterligere 1 time. Oppløsningsmidlene ble
inndampet i vakuum. Den gjenværende olje ble fortynnet med
metanol (250 ml) og 5,4 M natriummetoksyd i metanol (670
25 ml) ble omhyggelig tilsatt. Etter 1 time ved romtemperatur
ble oppløsningsmidlene inndampet i vakuum og vann (0,5 l)
ble tilsatt. Den slik erholdte blanding ble ekstrahert med
etylacetat (2 x 0,75 l) og de forenede organiske faser ble
vasket med saltvann og tørket (Na_2SO_4). Inndampning av
30 oppløsningsmidlene i vakuum ga tittelforbindelsen, som ble
renset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med
etylacetat/heptan 1:3) og krystallisert fra heptan. Utbyt-
te: 33 g, smp. 172-183°C.

EKSEMPEL 24

2,5-Dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1H-indol 24a

En oppløsning av 4-fluorfenylaceton (60 g), 4-tolylhydrazin, HCl (68,8 g) og trietylamin (165 ml) i etanol (600 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble kjølt til romtemperatur, oppløsningsmidlene ble inndampet i vakuum og vann (500 ml) ble tilsatt til den gjenværende olje. Den slik erholdte blanding ble ekstrahert med etylacetat (2 x 250 ml). De forenede organiske faser ble vasket med saltvann og tørket (Na_2SO_4). Inndampning av oppløsningsmidlene ga det ubehandlede 4-fluorfenylaceton-tolylhydrazon (100 g) som en olje, som ble anvendt uten ytterligere rensning.

Det ubehandlede hydrazon (100 g), etanol (700 ml) og konsentrert vandig H_2SO_4 (40 ml) ble oppvarmet under tilbaketilbake i 18 timer. Etter kjøling til romtemperatur ble vann (0,5 l) tilsatt. Den slik erholdte blanding ble ekstrahert med (2 x 700 ml) etylacetat og de forenede organiske faser ble vasket med saltvann, tørket og oppløsningsmidlene ble inndampet i vakuum. Dette ga tittelforbindelsen, som ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/heptan 1:4) og krystallisert fra heptan. Utbytte. 75.5 g, smp. 124-128°C.

På tilsvarende måte ble det følgende indolderivat fremstilt:

5-Klor-3-fenyl-2-metyl-1H-indol 24b, (olje).

EKSEMPEL 25

6-Klor-3-(4-fluorfenyl)-1H-indazol 25a

Til en oppløsning av 5-klor-2-(4-fluorbenzoyl)anilin (5 g) i 6 M vandig HCl (25 ml) ble tilsatt en oppløsning av NaNO_2 (2,5 g) i vann (5 ml) ved 0-5°C under omrøring i løpet av 15 minutter. Etter omrøring i ytterligere 0,5 timer ved 0°C

ble en oppløsning av SnCl_2 (20 g) i konsentrert vandig HCl (25 ml) tilsatt. Reaksjonsblandingen fikk bli oppvarmet til romtemperatur og etter 0,5 timer ble fellingen filtrert fra og suspendert i 2 N vandig NaOH . Suspensjonen ble filtrert og diklormetan ble tilsatt til fellingen. Den slik erholdte oppløsning ble vasket med saltvann og tørket (MgSO_4). Inndampning av oppløsningsmidlene ga tittelforbindelsen (2,5 g) som en olje som ble anvendt uten ytterligere rensning.

På tilsvarende måte ble det følgende indazolderivat fremstilt:

3-(4-Fluorfenyl)-5-trifluormetyl-1H-indazol 25b, (olje).

EKSEMPEL 26

2-Brom-3-(4-fluorfenyl)-1-(4-piperidyl)-1H-indol 26a

En blanding av 2,2,2-trikloretyl-4-[3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-1-yl]piperidin-1-karboksylat 10b (4,0 g), N-bromsuccinimid (1,5 g) og tetraklormetan (60 ml) ble oppvarmet under tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble kjølt til romtemperatur og fellingen ble filtrert fra. Inndampning av oppløsningsmidlet ga det ubehandlede 2,2,2-trikloretyl-2-brom-4-[3-(4-fluorfenyl)-1H-indol-1-yl]piperidin-1-karboksylat (4,4 g) som en olje som ble anvendt uten ytterligere rensning. En blanding av ubehandlet 2-bromindol (4,4 g), sinkpulver (4,4 g) og 90 % eddiksyre i vann (150 ml) ble oppvarmet ved 40°C i 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble filtrert og oppløsningsmidlet inndampet i vakuum. Til den gjenværende olje ble tilsatt etylacetat (50 ml) og den slik erholdte oppløsning ble vasket suksessivt med vann, 4 N vandig NaOH og saltvann. Inndampning av oppløsningsmidlene ga tittelforbindelsen som en olje (2,9 g).

EKSEMPEL 27

2-Klor-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 27a.

- 5 En blanding av 3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol 4h (3,0 g), dimetylsulfoksyd (0,51 g) og konsentrert vandig HCl (1 ml) ble oppvarmet til 60°C i 0,5 timer under omrøring. Reaksjonsblandingen ble kjølt til romtemperatur og
- 10 vann ble tilsatt. Oppløsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 50 ml). De forenede organiske faser ble vasket med 4 N vandig NaOH og saltvann. Inndampning av oppløsningsmidlet ga en olje som ble rensset ved kolonnekromatografi på kiselgel (eluert med etylacetat/heptan 1:3). Dette
- 15 ga tittelforbindelsen som krystalliserte fra dietyleter. Utbytte 0,4 g, smp. 127-130°C.

FARMAKOLOGISKE UNDERSØKELSER

- 20 Forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble undersøkt ved velkjente og pålitelige metoder. Undersøkelsene var som følger, og resultatene er angitt i følgende tabell 1. De velkjente 5HT₂-antagonister ritanserin og ICI 169369 ble medtatt i undersøkelsene for sammenligningens skyld.

25 HEMMING AV ³H-KETANSERIN-BINDING TIL SEROTONIN S₂-(5-HT₂)-RESEPTORER I ROTTE-CORTEKS IN VITRO

- 30 Ved denne metode bestemmes medisinhemmingen av bindingen av ³H-Ketanserin (0,5 nM) til Serotonin S₂-(5-HT₂)-reseptorer i membraner fra rotte in vitro. Metoden er beskrevet i Hyttel, Pharmacology & Toxicology, 61, 126-129, 1987.

Fremgangsmåte

- 35 Hannlige Wistar-rotter (Mol:Wist) (125-250 g) ble avlivet, og kortikalt vev dissekeres og veies. Vevet homogeniseres (Ultra Turrax, 10 sek.) i 10 ml iskalt 50 mM tris-buffer pH

7,7 (ved 25°C). Sentrifugeglassene som anvendes i dette trinn, er blitt skylt ved sonikering i 10 minutter i etanol. Homogenatet sentrifugeres to ganger med 20.000 g i 10 minutter ved 4°C med omhomogenisering av bunnfallet i 10 ml iskald buffer. Det endelige bunnfall homogeniseres i 500 vol (vekt/volum) iskald buffer.

Inkubasjonsrør holdt på is i triplikat tilføres 100 µ drogeoppløsning i vann (eller vann for total binding) og 2000 µl vevsuspensjon (endelig vevinnhold tilsvarer 4 mg opprinnelig vev). Bindingeksperimentet starter ved å tilsette 100 µl ³H-Ketanserin (sluttkonsentrasjon 0,5 nM) og ved å plassere rørene i et 37°C vannbad. Etter inkubering i 30 minutter filtreres prøvene under vakuum (0-50 mBar) gjennom Whatman GF/F-filtre (25 mm). Rørene skylles med 5 ml iskald buffer som deretter helles på filtrene. Deretter vaskes filtrene med 2 x 5 ml buffer. Filtrene plasseres i telleampuller, og 4 ml egnet scintillasjonsfluidum (f.eks. "Picofluor TM15") tilsettes. Etter risting i 1 time og lagring i 2 timer i mørket bestemmes innholdet av radioaktivitet ved væskescintillasjonstelling. Spesifikk binding erholdes ved å subtrahere den ikke-spesifikke binding i nærvær av 1 µM mianserin.

For bestemmelse av bindingshemningen anvendes fem konsentrasjoner av medisinene hvilket dekker 3 tierkonsentrasjoner.

Den målte cpm fremstilles grafisk mot medisinkonsentrasjonen på semilogaritmisk papir, og den best egnede S-formede kurve trekkes. IC₅₀-verdien bestemmes som konsentrasjonen ved hvilken bindingen er 50% av den totale binding i kontrollprøver minus den ikke-spesifikke binding i nærvær av 1 µM mianserin.

³H-Ketanserin = [etylen-³H]-ketanserin-hydroklorid far New England Nuclear, spesifikk aktivitet 60-80 Ci/mmol):

HEMMING AV ^3H -SPIPERON-BINDING TIL DOPAMIN D-2-RESEPTORER I
CORPUS STRIATUM HOS ROTTER IN VITRO

Ved denne fremgangsmåte bestemmes medisinhemmingen av
5 bindingen av ^3H -spiperone (^3H -spiroperidol) (0,5 nM) til
dopamin D-2-reseptorer i membraner fra corpus striatum fra
rotter in vitro. Fremgangsmåte og resultater er beskrevet i
Huttel & Larsen, J. Neurochem. 44, 1615-1622, 1985).

10 Fremgangsmåte

Hann-Wistar-rotter (Mol:Wistar) (125-250 g) avlives og
striatal-vev dissekeres og veies. Vevet homogenes (Ultra
Turrax, 10 sek.) i 10 ml iskald 50 mM K-fosfat-buffer pH
7,4 (ved 25°C). Homogenatet sentrifugeres to ganger ved
15 20,000 g i 10 minutter ved 4°C med omhomogenisering av
bunnfallet i 10 ml iskald buffer. Det endelige bunnfall
homogeniseres i 1300 vol (vekt/volum) iskald buffer.

Inkubasjonsrør holt på is i triplikat mottar 100 µl medi-
20 sinløsning i vann (eller vann for totalbinding) og 4000 µl
vevsuspensjon (endelig vevinnhold tilsvarer 3,08 mg origi-
nalt vev). Bindingseksperimentet initieres ved tilsetning
av 100 µl (^3H -spiperone (sluttkonsentrasjon 0,5 nM) og ved
å plassere rørene i et 37°C's vannbad. Etter inkubering i
25 10 minutter filtreres prøvene under vakuum (0-50 mBar)
gjennom Whatman GF/F filtre (25 mm). Rørene skylles med 5
ml iskald buffer som deretter helles på filterne. Deretter
vaskes filterne med 2 x 5 ml bluffer. Filterne plasseres i
telleampuller og 4 ml egnet scintillasjonsfluidum (f.eks.
30 "Picofluor TM15") tilsettes. Etter rysting i 1 time og
lagring 2 timer i mørket bestemmes innholdet av radioakti-
vitet ved flytende scintillasjonstelling. Spesifikk binding
erholdes ved å subtrahere den ikke-spesifikke binding i
nærvær av 10 µM av 6,7-ADTN.

35 For bestemmelse av bindingshemmingen anvendes fem konsen-
trasjoner av medisinene hvilket dekker 3 tierkonsentra-

sjoner.

Den målte cpm fremstilles grafisk mot medisinnholdet på semilogaritmisk papir, og den best egnede S-formede kurve trekkes. IC₅₀-verdien bestemmes som den konsentrasjon ved hvilken bindingen er 50% av den totale binding i kontrollprøvene, minus den ikke-spesifikke binding i nærvær av 10 µM av 6,7-ADTN.

³H-SPiperone = [fenyl-4-³H]-spiperon fra Amersham International plc. England. Spesifikk aktivitet 15-25 Ci/mmol.

TABELL 1

Forbindelse	³ H-Ketanserin-binding IC ₅₀ nM	³ H-Spiroperidol-binding IC ₅₀ nM
4a	1,5	46
4b	1,9	37
4c	3,7	42
4d	5,7	410
4e	5,4	570
4f	1,4	550
4g	1,6	920
4h	2,7	1100
4i	1,4	680
4j	4,5	1200
4k	3,1	120
4l	3,3	74
4m	3,2	250
4n	3,1	190
4o	37	790
4p	29	2800
4q	25	3000
4r	3,4	230
4s	12	330

	Forbindelse	³ H-Ketanserin- binding IC ₅₀ nM	³ H-Spiroperidol- binding IC ₅₀ nM
	4t	38	1900
	4u	220	42000
	4v	11	>1000
	4x	11	650
5	6a	2,8	6300
	6b	3,8	710
	6c	1,4	320
	6d	4,4	32
	6e	9,4	1000
10	6f	3,6	440
	7a	3,4	6900
	7b	6,2	>1000
	7c	7,8	5300
	9a	5,3	2600
15	9b	17	2900
	11a	4,5	540
	13a	3,7	250
	13b	2,3	260
	15a	1,8	>1000
20	16a	22	1500
	18b	4,3	1100
	20a	13	3900
	21a	18	890
	27a	10	3200
25	Ritanserin	0,4	12
	ICI 169369	15,0	490

Man kan se av tabellen at derivatene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse som er blitt undersøkt er alle

selektive 5-HT₂-ligander og affiniteten for 5-HT₂-reseptoren som vist i ³H-ketanserin-bindingstesten er meget høy sammenlignet med affiniteten for dopamin D-2-reseptoren målt i ³H-spiroperidol-bindingstesten. Sammenlignet med de kjente standard 5-HT₂ antagonister ritanserin og ICI 169369 ser man at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen generelt er mer selektive.

I tillegg ble forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen undersøkt i følgende velkjente og pålitelige in vivo-forsøk.

QUIPAZIN-HEMMING

Quipazin er en 5-HT₂-agonist, som frembringer hoderykninger hos rotter. Testen er en test på 5-HT₂-antagonistisk virkning ved at man undersøker evnen til å hemme hoderykninger. Fremgangsmåten og forsøksresultater for noen referanseforbindelser er publisert av Arnt et al. (Drog Development Research, 16, 59-70, 1989).

ANTAGONISME AV PERGOLID-INDUSERT SIRKLINGSOPPFØRSEL I ROTTER MED UNILATERALE 6-OHDA-LESJONER

Dopamin D-2-agonister forårsaker kontralateral sirklingsoppførsel hos rotter med 6-OHDA-lesjoner. Pergolid-indusert sirkling antagoniseres av dopamin-D-2-antagonister. Arnt, J. ad J. Hyttel, Eur. J. Pharmacol. 102, 349-354, 1984; Arnt, J. and J. Hyttel, J. Neural. Transm. 67, 225-240, 1986. Testen er en meget følsom test på dopamin D-2-antagonisme in vivo.

Disse in vivo tester viste at forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er sterke og selektive 5-HT₂-antagonister med langtidsvirkning in vivo (Quipazin-test), og at de er i alt vesentlig uten dopamin D-2-antagonistisk aktivitet in vivo som vist i testen for antagonisme for pergolid-indusert sirkling.

Følgelig er forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse selektive 5-HT₂-antagonister in vivo og in vitro, og de er således nyttige ved behandling av angst, depresjoner, søvnforstyrrelser, migrene, negative symptomer av schizofreni, og Parkinson's sykdom uten de neurologiske bivirkninger man kjenner fra klassiske neuroleptika.

FORMULERINGS- EKSEMPLER

Farmasøytiske formuleringer kan fremstilles ved konvensjonelle fremgangsmåter i faget.

Tabletter kan f.eks. fremstilles ved å blande den aktive bestanddel med vanlige hjelpestoffer og/eller fortynningsstoffer og deretter presses blandingen i en konvensjonell tabletteringsmaskin. Eksempler på hjelpestoffer eller fortynningsstoffer omfatter: maisstivelse, potetstivelse, talkum, magnesiumstearat, gelatin, laktose, gummier og lignende. Ethvert annet hjelpestoff eller tilsetningsstoff som vanligvis brukes for slike formål, såsom fargestoffer, aromastoffer, konserveringsmidler, etc. kan anvendes forutsatt at de er kompatible med de aktive bestanddeler.

Oppløsninger for injeksjoner kan fremstilles ved å oppløse den aktive bestanddel og mulige tilsetningsstoffer i en del av oppløsningen for injeksjon, fortrinnsvis sterilt vann, justere oppløsningen til ønsket volum, sterilisere oppløsningen og fylle på egnede ampuller eller småflasker. Ethvert egnet tilsetningsstoff som normalt brukes i faget kan tilsettes, såsom toniske midler, konserveringsmidler, antioksydanter, etc..

Typiske eksempler på formuleringsoppskrifter er som følger:

1) Tabletter som inneholder 5 mg av forbindelse 4c beregnet som den frie base:

	Forbindelse 4c	5 mg
5	Laktose	18 mg
	Potetstivelse	27 mg
	Sukrose	58 mg
	Sorbitol	3 mg
	Talkum	5 mg
10	Gelatin	2 mg
	Povidon	1 mg
	Magnesiumstearat	0,5 mg

2) tabletter som inneholder 50 ml av forbindelse 4b
15 beregnet som den frie base:

	Forbindelse 4b	50 mg
	Laktose	16 mg
	Potetstivelse	45 mg
20	Sukrose	106 mg
	Sorbitol	6 mg
	Talkum	9 mg
	Gelatin	4 mg
	Povidon	3 mg
25	Magnesiumstearat	0,6 mg

3) Sirup som inneholder pr. ml:

	Forbindelse 4h	10 mg
30	Sorbitol	500 mg
	Tragakant	7 mg
	Glycerol	50 mg
	Metyl-paraben	1 mg
	Propyl-paraben	0,1 mg
35	Etanol	0,005 ml
	Vann	ad 1 ml

4) Oppløsning for injeksjon inneholdende pr. ml:

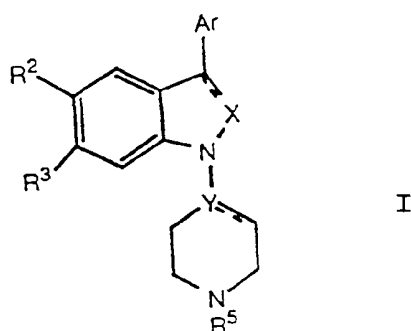
	Forbindelse 4c		10 mg
	Eddiksyre		179,9 mg
5	Sterilt vann	ad	1 ml

5) Oppløsning for injeksjon inneholdende pr. ml:

	Forbindelse 4h		10 mg
10	Sorbitol		42,9 mg
	Eddiksyre		0,63 mg
	Natriumhydroksyd		22 mg
	Sterilt vann	ad	1 ml

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av et terapeutisk aktivt 3-arylindol- eller 3-aryl-indazolderivat med formel I:



hvor Ar er fenyl, fluorfenyl og tienyl;

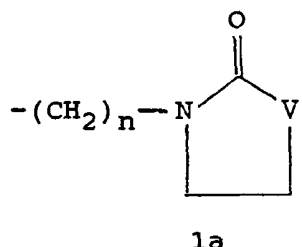
R^2 og R^3 velges uavhengig fra hydrogen, halogen, lavere alkyl eller trifluormetyl;

den stiplede linje som utgår fra X i ringsystemet betegner en eventuell binding; når nevnte stiplede linje indikerer en binding, er X nitrogen eller en gruppe CR^6 , hvor R^6 er hydrogen, halogen, trifluormetyl eller lavere alkyl; når den stiplede linje betegner ingen binding, er $X = CH_2$;

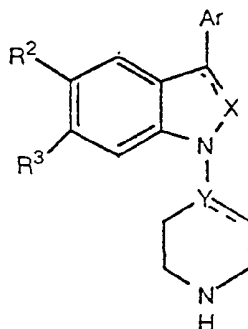
den stiplede linje som utgår fra Y betegner en eventuell binding;

når den ikke betegner en binding, er $Y = N$ eller CH ; og når den betegner en binding, er $Y = C$:

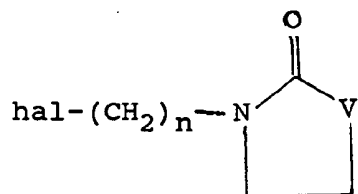
R^5 er hydrogen eller lavere alkyl, eventuelt substituert med en hydroksygruppe, eller R^5 er en gruppe valgt fra strukturene 1a og 1b:



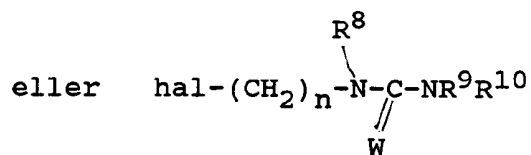
a) å omsette en forbindelse med den følgende formel II


$$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$$

5



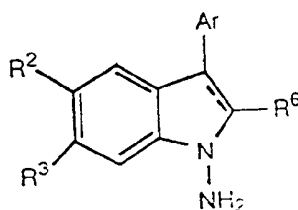
IIIa



IIIb

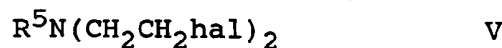
hvor n , V , W , R^8 , R^9 og R^{10} er som foran definert;

b) å omsette en forbindelse med den følgende formel IV:



IV

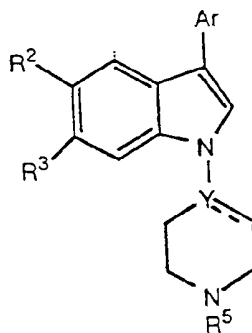
hvor R^2 , R^3 , R^6 , Ar og den stiplede linje er som foran definert, med en forbindelse med den generelle formel V



V

hvor R^5 er som foran definert og hal er halogen;

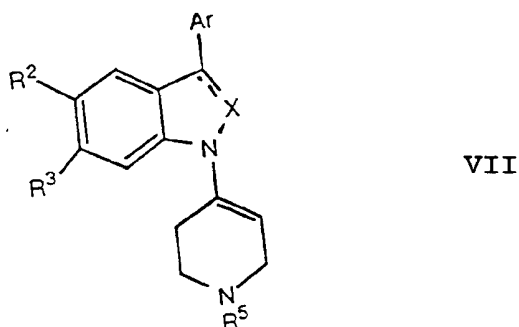
c) å redusere indolringen av en forbindelse med den generelle formel VI



VI

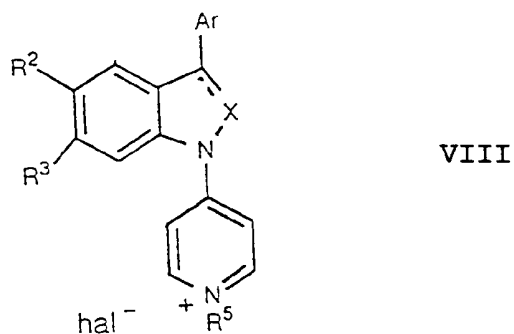
hvor R^2 , R^3 , R^5 , Ar , Y og den stiplede linje er som foran definert, til en dihydroindol-ring;

d) å redusere den dobbelte binding i tetrahydropyridyl-
ringen i en forbindelse med formelen VII:



hvor R^2 , R^3 , R^5 , X, Ar og den stiplede linje er som foran
definert;

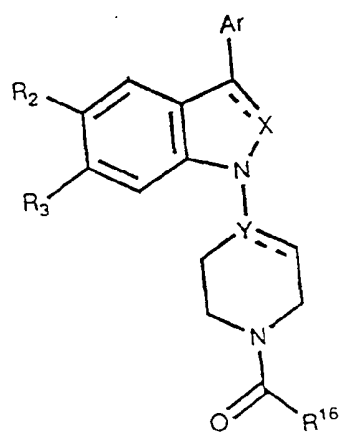
e) å redusere pyridinringen i en forbindelse med følgende
formel VIII:



hvor R^2 , R^3 , R^5 , X, Ar og den stiplede linje er som foran
definert, bortsett fra at R^5 ikke kan være hydrogen, og hal
er halogen, til en tetrahydropyridinring;

f) å redusere pyridinringen i en forbindelse med formel
VIII foran eller pyridylringen av en forbindelse med formel
XIV til en piperidinring;

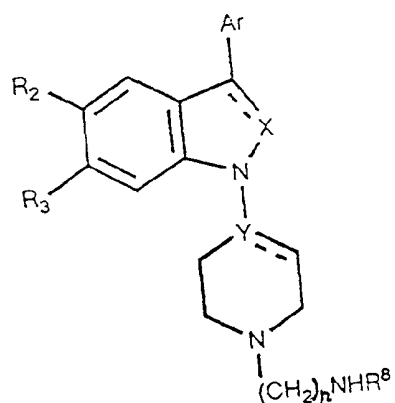
g) å redusere karbonylgruppen i en forbindelse med føl-
gende formel IX:



IX

hvor R^2 og R^3 , X, Y, Ar og de stiplede linjer er som tidligere defineret, og R^{16} er hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkoksy;

h) å acylere et aminoalkylderivat med den følgende formel X:

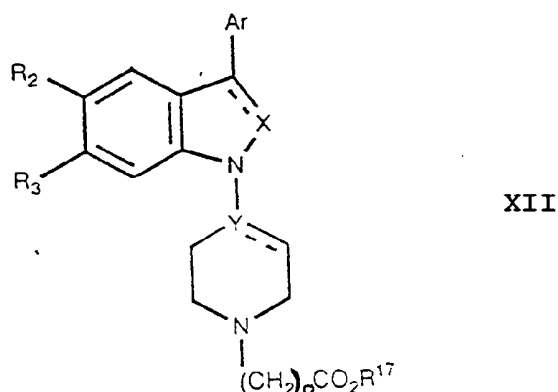


X

hvor R^2 , R^3 , X, Y, Ar, R^8 , n og de stiplede linjer er som

foran definert, med et acyleringsmiddel såsom et karboksylsyrehalogenid, anhydrid eller blandet anhydrid, eller et karbamoyl- eller tiokarbamoylchlorid, et isocyanat, isotiocyanat, eller et substituert klorformiat;

i) å redusere en karboksylsyre eller et karboksylsyrederivat med følgende formel XII:



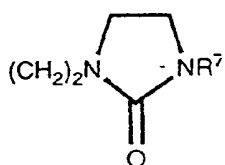
hvor R^2 og R^3 , X, Y, Ar og de stiplede linjer er som tidligere definert, R^{17} er hydrogen eller lavere alkyl og p er 1, 2 eller 3;

og deretter, hvis ønsket:

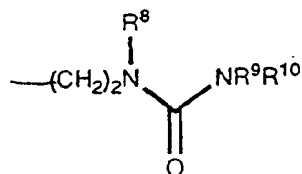
å omdanne en forbindelse fremstilt ved en av fremgangsmåtene (a) til (i) til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ved fremstilling av en forbindelse hvor Ar er fenyl eventuelt substituert med halogen, fortrinnsvis 4-fluorfenyl, karakterisert ved å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte ifølge et av kravene 1 eller 2, ved fremstilling av en forbindelse hvor R^5 er en gruppe med formel:



eller



5

hvor R^7 , R^8 , R^9 og R^{10} uavhengig er valgt fra hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkenyl,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

4. Fremgangsmåte ifølge et av de foregående krav, ved fremstilling av en forbindelse hvor X er CR^6 ,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, ved fremstilling av en forbindelse hvor R^2 og/eller R^6 er forskjellig fra hydrogen, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsforbindelser.

20

6. Fremgangsmåte ifølge et av de foregående krav, ved fremstilling av en forbindelse hvor R^2 er valgt fra halogen, $-\text{CH}_3$ og $-\text{CF}_3$ og/eller R_3 er valgt fra hydrogen, halogen, $-\text{CH}_3$ og $-\text{CF}_3$, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

25

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ved fremstilling av en forbindelse som er:

5-klor-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(3-metylimidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,

3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-5-metyl-1H-indol,

35

3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1-[1-[2-[3-(2-propyl)imidazolidin-2-on-1-yl]etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,

2,5-dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-1H-indol,

2,5-dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-[1-[2-(imidazolidin-2-on-1-yl)etyl]-4-piperidyl]-1H-indol,

5 2,5-dimetyl-3-(4-fluorfenyl)-1-(1-metyl-4-piperidyl)-1H-indol, og

1-[1-[2-(1,3-dimetyl-1-ureido)etyl]-4-piperidyl]-3-(4-fluorfenyl)-5-metyl-1H-indol

10 k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerede utgangsmaterialer.