



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **180447**

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 403/06, 403/14, 409/06, 401/14,
A 61 K 31/41

Styret for det industrielle rettsvern

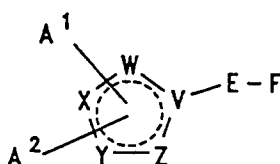
(21) Søknadsnr	920424	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	31.01.92	søknadsnummer	
(24) Løpedag	31.01.92	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	03.08.92	(30) Prioritet	01.02.91, GB, 9102222
(44) Utlegningsdato	13.01.97		03.04.91, GB, 9106917
			21.06.91, GB, 9113415
			23.10.91, GB, 9122451

(71) Søker	Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, England, GB
(72) Oppfinner	Raymond Baker, Much Hadham, Hertfordshire, England, GB Victor G. Matassa, Furneux Pelham, Hertfordshire, England, GB Leslie J. Street, Harlow, Essex, England, GB
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 OSLO

(54) **Benevnelse** **Imidazol-, triazol- og tetrazolderivater, farmasøytiske preparater
inneholdende disse, og anvendelse av forbindelsene for fremstilling av
medikamenter**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** En klasse av substituerte
imidazol-, triazol- og tetrazol-
derivater av formelen



(1)

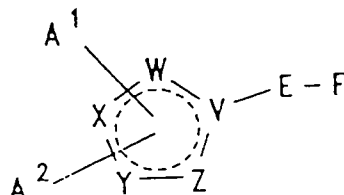
er selektive agonister av 5-HT₁-lignende reseptorer og er derfor anvendbare ved behandling av kliniske tilstander, i særdeleshet migrene og assosierte sykdommer, for hvilke en selektiv agonist av disse reseptorer er indikert.

Foreliggende oppfinnelse angår en klasse av substituerte imidazol-, triazol- og tetrazolderivater som virker på 5-hydroksytryptamin(5-HT)-reseptorer, idet de er selektive agonister av såkalte "5-HT₁-lignende" reseptorer. De er derfor
 5 anvendbare ved behandling av kliniske tilstander for hvilke en selektiv agonist av disse reseptorer er indikert.

5-HT₁-lignende reseptoragonister som utviser selektiv vasokonstriktoraktivitet, er nylig blitt beskrevet som å være av anvendelse ved behandling av migrene (se f.eks. A. Doenicke
 10 et al., The Lancet, 1988, Vol. 1, 1309-11). Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse som er selektive 5-HT₁-lignende reseptoragonister, er følgelig av særlig anvendelse ved behandling av migrene og assosierte tilstander, f.eks. klump-
 hodepine, kronisk paroksysmal hemikrani, hodepine forbundet
 15 med vaskulære forstyrrelser, stresshodepine og pediatrik migrene.

EP-A-0 313 397 beskriver en klasse av tryptamin-derivater substituert med en femleddet heteroalifatisk ring, som er angitt å være spesifikk overfor en bestemt type av "5-
 20 HT₁-lignende" reseptor, og således være effektive terapeutiske midler for behandling av kliniske tilstander, i særdeleshet migrene, som krever denne aktivitet. EP-A-0 313 397 hverken beskriver eller foreslår imidlertid imidazol-, triazol- og tetrazolderivatene tilveiebrakt ifølge foreliggende opp-
 25 finnelse.

Foreliggende oppfinnelse angår forbindelser, hvilke forbindelser er kjennetegnet ved at de har formel I eller et farmsøytisk akseptabelt salt derav:



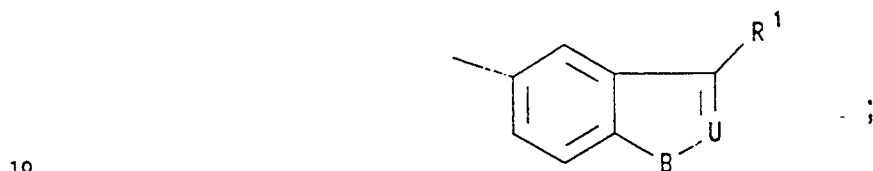
(I)

35 hvori den stiplede sirkel, V, W, X, Y, Z, A¹ og A² betegner

tetrazol, triazol eller imidazol som eventuelt er substituert med en C₁-C₄-alkyl-, amino- eller benzylgruppe;

E betegner en binding eller en rettkjedet eller forgrenet alkylenkjede inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer;

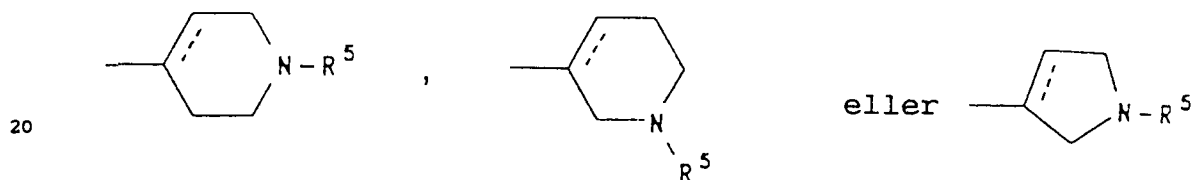
5 F betegner en gruppe av formelen



U betegner -CH=;

B betegner svovel eller N-R³;

15 R¹ betegner -CH₂·CHR⁴·NR⁶R⁷ eller en gruppe av formel



hvor den stiplede linje betegner en eventuell kjemisk
25 binding;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ og R⁷ betegner uavhengig hydrogen eller C₁₋₆-alkyl.

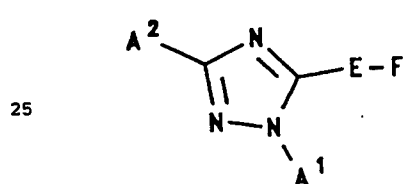
For anvendelse innen medisinen vil saltene av forbindelsene av formel I være ikke-toksiske, farmasøytisk akseptable salter. Andre salter kan imidlertid være anvendbare ved fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller av deres ikke-toksiske farmasøytisk akseptable salter. Egnede farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen innbefatter syreaddisjonssalter som f.eks. kan
35 dannes ved blanding av en løsning av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med en løsning av en farmasøytisk akseptabel ikke-toksisk syre slik som saltsyre, fumarsyre, maleinsyre, ravsyre, eddiksyre, benzosyre, oksalsyre, sitronsyre, vinsyre, karbonsyre eller fosforsyre. Hvorhen videre forbindelsene

ifølge oppfinnelsen bærer en syregruppe, kan egnede farmasøytisk akseptable salter derav innbefatte alkalimetallsalter, f.eks. natrium- eller kaliumsalter; jordalkalimetallsalter, f.eks. kalsium eller magnesiumsalter; og salter dannet med
 5 egnede organiske ligander, f.eks. kvaternære ammoniumsalter.

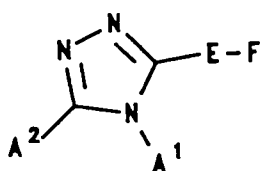
Egnede alkylgrupper innbefatter rettkjedede og forgrenede alkylgrupper inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer. Typiske eksempler innbefatter metyl- og etylgrupper, og rettkjedede eller forgrenede propyl- og butylgrupper. Særlige
 10 alkylgrupper er metyl, etyl og t-butyl.

Hvor forbindelsene ifølge oppfinnelsen har minst ett asymmetrisk senter, kan de følgelig eksistere som enantiomerer. Hvor forbindelsene ifølge oppfinnelsen utviser to eller flere asymmetriske sentra, kan de i tillegg eksistere som dia-
 15 stereoisomerer. Det skal forstås at alle slike isomerer og blandinger derav er omfattet innen oppfinnelsens ramme.

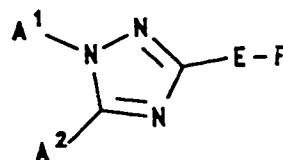
Det skal forstås at imidazol-, triazol- og tetrazol-ringene av formel I kan eksistere i et utall av vedtatte former. Disse kan hensiktsmessig representerer ved formelen IA
 20 til IT som følger:



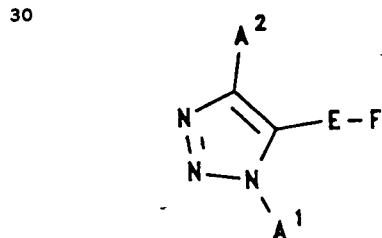
(IA)



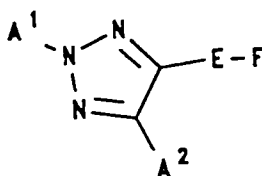
(IB)



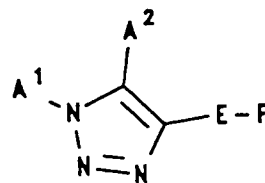
(IC)



(ID)

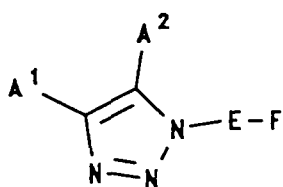


(IE)

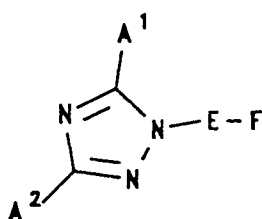


(IF)

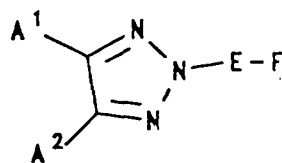
35



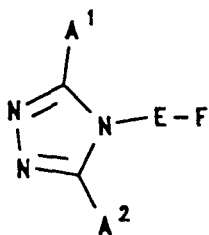
(IG)



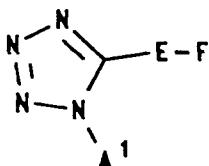
(IH)



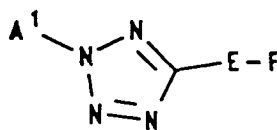
(IJ)



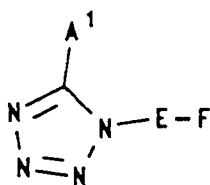
(IK)



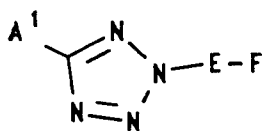
(IL)



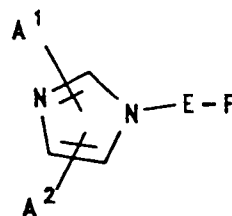
(IM)



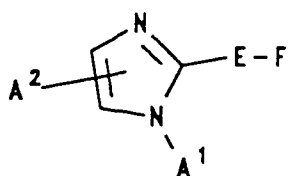
(IN)



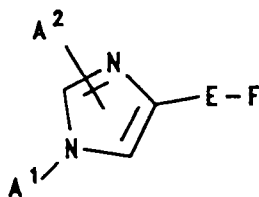
(IP)



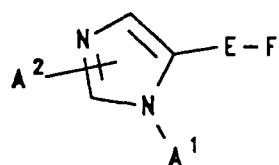
(IQ)



(IR)



(IS)

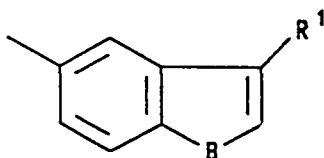


(IT)

hvor A^1 , A^2 , E og F er som ovenfor definert. Foretrukne imidazol-, triazol- og tetrazolringer av formel I innbefatter ringene representert ved formel IA, IC, IG, IH, IL, IM, IN, IP og IQ, spesielt IH.

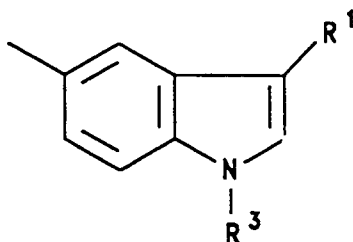
Alkylenkjeden E kan f.eks. være metylen, etylen, 1-metyletylen, propylen eller 2-metylpropylen. Alternativt kan gruppen E representere en enkeltbinding slik at gruppen F i formel I er bundet direkte til den femleddede heteroaromatiske ring.

Gruppen F er hensiktsmessig en indol-, benzofuran- eller benztiofengruppe av formel FA:



(FA)

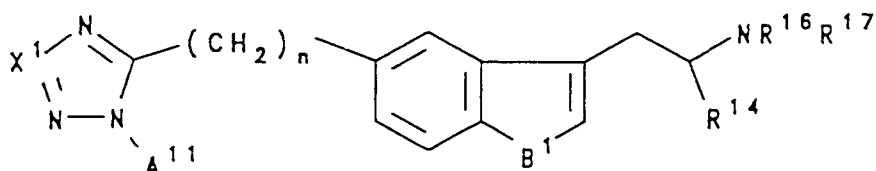
hvor B, R¹ og R³ er som ovenfor definert. Fortrinnsvis betegner gruppen F en indolgruppe av struktur FC:



(FC)

hvor R¹ og R³ er som ovenfor definert, i særdeleshet hvor R³ er hydrogen.

En særlig underklasse av forbindelser ifølge oppfinnelsen er representert ved forbindelsene av formel IIA og farmasøytisk akseptable salter derav:



(IIA)

hvor

X^1 betegner nitrogen eller $A^{12}-C$;

n er null, 1, 2 eller 3;

B^1 betegner svovel eller $N-R^{13}$;

5 A^{11} og A^{12} betegner uavhengig hydrogen, C_{1-4} -alkyl, amino eller benzyl;

R^{13} , R^{14} , R^{16} og R^{17} betegner uavhengig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

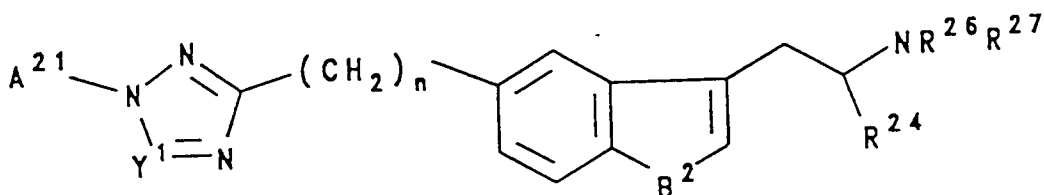
Særlige verdier for A^{11} og A^{12} med hensyn til formel

10 IIA innbefatter hydrogen, metyl, etyl, benzyl og amino. Når X^1 betegner $A^{12}-C$, er gruppen A^{11} fortrinnsvis hydrogen eller metyl.

Fortrinnsvis betegner R^{13} og R^{14} hver hydrogen.

Foretrukne verdier for R^{16} og R^{17} med hensyn til formel IIA inn-
15 befatter hydrogen og metyl.

En annen underklasse av forbindelser ifølge oppfinnelsen er representert ved forbindelsene av formel IIB og farmasøytisk akseptable salter derav:



(I I B)

hvor

30 Y^1 betegner nitrogen eller $A^{22}-C$;

n er null, 1, 2 eller 3;

B^2 betegner svovel eller $N-R^{23}$;

A^{21} betegner uavhengig hydrogen, C_{1-4} -alkyl, amino eller benzyl;

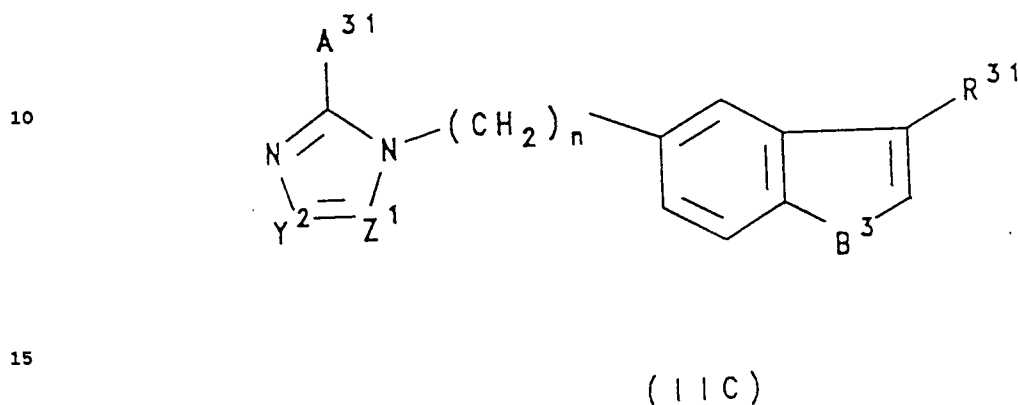
35 R^{23} , R^{24} , R^{26} og R^{27} betegner uavhengig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

Eksempler på eventuelle substituentter på gruppene A^{21} og A^{22} tilsvarer de som er angitt for gruppene A^{11} og A^{12} med hensyn til formel IIA. Særlige verdier for A^{21} og A^{22} med hensyn til formel IIB innbefatter hydrogen, metyl, etyl og benzyl.

Fortrinnsvis betegner R^{23} og R^{24} hver hydrogen.

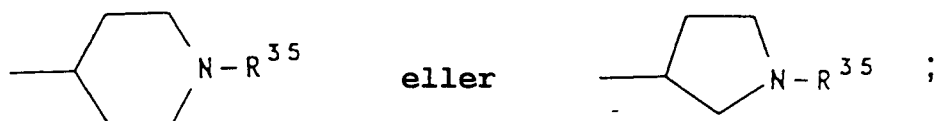
Foretrukne verdier for R^{26} og R^{27} med hensyn til formel IIB innbefatter hydrogen og metyl.

En ytterligere underklasse av forbindelser ifølge
5 oppfinnelsen er representert ved forbindelsene av formel IIC og farmsøytisk akseptable salter derav:



hvor

- Y^2 betegner nitrogen eller $A^{32}-C$;
20 Z^1 betegner nitrogen eller CH ;
 n er null, 1, 2 eller 3;
 B^3 betegner svovel eller $N-R^{33}$;
 A^{31} og A^{32} betegner uavhengig hydrogen, C_{1-4} -alkyl, amino eller benzyl;
25 R^{31} betegner $-CH_2 \cdot CHR^{34} \cdot NR^{36}R^{37}$ eller en gruppe av formel

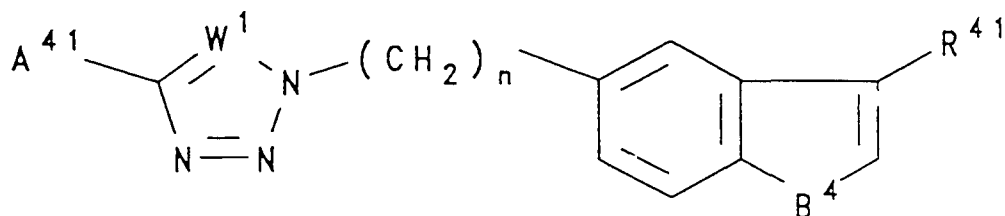


R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} og R^{37} betegner uavhengig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

Eksempler på eventuelle substituentter på gruppene A^{31} og A^{32} tilsvarer de som er angitt for gruppene A^{11} og A^{12} med
35 hensyn til formel IIA. Særlige verdier for A^{31} og A^{32} med hensyn til formel IIC innbefatter hydrogen, metyl og amino.

Fortrinnsvis betegner R^{33} og R^{34} hver hydrogen.
Foretrukne verdier for R^{35} , R^{36} og R^{37} innbefatter hydrogen og metyl.

En ytterligere underklasse av forbindelser ifølge oppfinnelsen er representert ved forbindelsene av formel IID og farmasøytisk akseptable salter derav:



(IID)

15 hvori

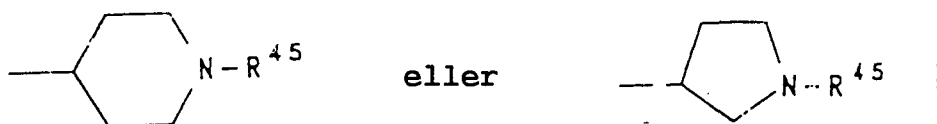
W^1 betegner nitrogen eller C- A^{42} ;

n er null, 1, 2 eller 3;

B^4 betegner svovel eller N- R^{43} ;

20 A^{41} og A^{42} betegner uavhengig hydrogen, C_{1-4} -alkyl, amino eller benzyl;

R^{41} betegner $-CH_2 \cdot CHR^{44} \cdot NR^{46}R^{47}$ eller en gruppe av formel



R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} og R^{47} betegner uavhengig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

30 Eksempler på eventuelle substituentter på gruppene A^{41} og A^{42} tilsvare de som er angitt for gruppene A^{11} og A^{12} med hensyn til formel IIA. Særlige verdier for A^{41} og A^{42} med hensyn til formel IID innbefatter hydrogen og metyl.

Fortrinnsvis betegner R^{43} og R^{44} hver hydrogen. Foretrukne verdier for R^{45} , R^{46} og R^{47} innbefatter hydrogen og metyl.

35 Spesifikke forbindelser innen oppfinnelsens ramme innbefatter:

2-[5-(2-benzyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

2-[5-(1-benzyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etyl-

amin,

N,N-dimetyl-2-[5-(1-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

5 N,N-dimetyl-2-[5-(2-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(tetrazol-2-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

10

N,N-dimetyl-2-[5-(tetrazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(1-metyl-1,2,4-triazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

15 N,N-dimetyl-2-[5-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,3-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

20 3-(2-aminoetyl)-5-(1-metyltetrazol-5-yl)-benzo[b]-tiofen,

3-(2-aminoetyl)-5-(2-metyltetrazol-5-yl)-benzo[b]-tiofen,

3-[2-(N,N-dimetylamino)etyl]-5-(2-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen,

25 N,N-dimetyl-2-[5-(2-metylimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(imidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

30 N,N-dimetyl-2-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(2-etyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(1-etyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

35 N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

1-metyl-4-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-piperidin,

1-metyl-4-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-

yl]piperidin,

4-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin,

4-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-

piperidin,

5 3-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidin,

1-metyl-3-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-

pyrrolidin,

4-[5-(imidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin,

4-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin,

10 1-metyl-4-[5-(imidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin,

1-metyl-4-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-

piperidin,

1-metyl-3-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-

pyrrolidin,

15 1-metyl-3-[5-(2-metylimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-

yl]pyrrolidin,

1-metyl-3-[5-(imidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-

pyrrolidin,

1-metyl-3-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-

20 yl]pyrrolidin,

1-metyl-3-[5-(imidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-

pyrrolidin,

N,N-dimetyl-2-[5-(2-aminoimidazol-1-yl)-1H-indol-3-

yl]etylamin,

25 N,N-dimetyl-2-[5-(2-aminoimidazol-1-ylmetyl)-1H-

indol-3-yl]etylamin,

N-metyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-

yl]etylamin,

og salter derav.

30 En særlig foretrukket forbindelse er N,N-dimetyl-2-

[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin og

benzoatsaltet derav.

Oppfinnelsen tilveiebringer også farmasøytiske

preparater omfattende én eller flere forbindelser ifølge opp-

35 finnelsen i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.

Fortrinnsvis er disse preparater i enhetsdoseringsformer slik

som tabletter, piller, kapsler, pulvere, granuler, sterile

parenterale løsninger eller suspensjoner, oppmålte aerosol-

eller væskesprayer, drops, ampuller, autoinjektoranordninger

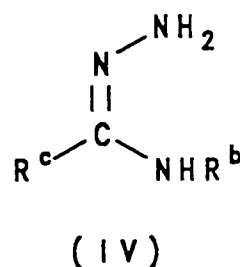
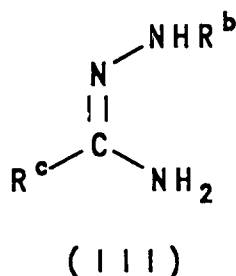
eller stikkpiller; for oral, parenteral, intranasal, sub-lingual eller rektal administrering eller for administrering ved inhalering eller insufflasjon. For fremstilling av faste preparater slik som tabletter, blandes den prinsipale aktive bestanddel med en farmasøytisk bærer, f.eks. konvensjonelle tabletteringsbestanddeler slik som maisstivelse, laktose, sukrose, sorbitol, talkum, stearinsyre, magnesiumstearat, dikalsiumfosfat eller gummier og andre farmasøytiske fortykningsmidler, f.eks. vann, under dannelse av faste preformuleringspreparater inneholdende en homogen blanding av en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et ikke-toksisk farmasøytisk akseptabelt salt derav. Når det henvises til disse preformuleringspreparater som homogene, menes det at den aktive bestanddel er dispergert jevnt i preparatet slik at preparatet kan lett oppdeles i like effektive enhetsdoseringsformer slik som tabletter, piller og kapsler. Dette faste preformuleringspreparat oppdeles deretter i enhetsdoseringsformer av den ovenfor beskrevne type inneholdende fra 0,1 til 500 mg aktiv bestanddel ifølge oppfinnelsen. Tablettene eller pillene av det nye preparat kan belegges eller på annen måte sammensettes til å tilveiebringe en doseringsform som medfører den fordel at den har en forlenget virkning. Eksempelvis kan tablettene eller pillene omfatte en indre doserings- og en ytre doseringskomponent, idet den sistnevnte er i form av en omhylling over den førstnevnte. De to komponenter kan separeres med et enterisk lag som tjener til å motstå oppløsning i magen og tillater den indre komponent å passere intakt inn i duodenum eller til å bli forsinket i frigivelsen. Et utall av materialer kan anvendes for slike enteriske lag eller belegg, og slike materialer innbefatter et utall av polymere syrer og blandinger av polymere syrer med slike materialer som skjellakk, cetylalkohol og celluloseacetat.

Væskeformene i hvilke de nye preparater ifølge oppfinnelsen kan inkorporeres for administrering oralt eller ved injeksjon innbefatter vandige løsninger, egnede smaksgitte siruper, vandige eller oljeaktige suspensjoner og smaksgitte emulsjoner med spiselige oljer slik som bomullsfrøolje, sesamolje, kokosnøttolje eller peanøttolje, så vel som eliksirer og lignende farmasøytiske bærere. Egnede dispergerings-

eller suspenderingsmidler for vandige suspensjoner innbefatter syntetiske og naturlige gummier slik som tragant, akasie, alginat, dekstran, natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, polyvinylpyrrolidon eller gelatin.

Ved behandling av migrene er et egnet dosenivå ca. 0,01 til 250 mg/kg pr. dag, fortrinnsvis ca. 0,05 til 100 mg/kg pr. dag, og spesielt ca. 0,05 til 5 mg/kg pr. dag. Forbindelsene kan administreres i et regime på 1 til 4 ganger pr. dag.

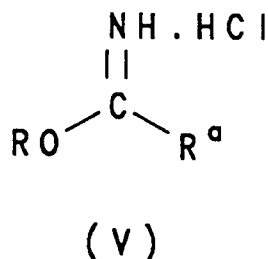
1,2,4-triazolforbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter omsetning av et reaktivt derivat av en karboksylsyre av formel $R^a\text{-CO}_2\text{H}$ med en forbindelse av enten formel III eller av formel IV eller et salt derav:



hvor én av R^a , R^b og R^c er en gruppe av formel A^1 , en annen er en gruppe av formel A^2 og den tredje er en gruppe av formel -E-F, som definert under henvisning til formel I.

Egnede reaktive derivater av syren $R^a\text{-CO}_2\text{H}$ innbefatter estere, f.eks. C_{1-4} -alkylestere; tioestere, f.eks. pyridyltioestere; syreanhydrider, f.eks. $(R^a\text{-CO})_2\text{O}$; syrehalogenider, f.eks. syreklorider; ortoestere; og primære, sekundære og tertiære amider.

Et foretrukket reaktivt derivat av syren $R^a\text{-CO}_2\text{H}$ er iminoeterderivatet av formel V:

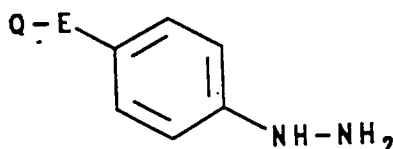


hvor R er C_{1-4} -alkyl.

Reagenset av formel III kan dannes *in situ* i reaksjonsblandingen. Eksempelvis kan reaksjonen bevirkes ved behandling av en forbindelse av formel V med et alkylhydrazin, f.eks. metylhydrazin, etterfulgt av en egnet karboksylsyre slik som maursyre.

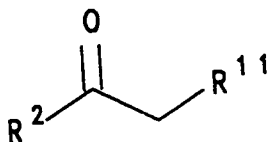
Reaksjonen utføres hensiktsmessig ved oppvarming av reagensene, eventuelt i et løsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, dimetylformamid eller en lavere alkanol slik som etanol, propanol eller isopropanol, til ca. 20°C til 100°C i fra 1 til 6 timer.

Når R^a er en gruppe av formel -E-F og gruppen F er en indolgruppe av struktur FC som definert ovenfor, kan det reaktive derivat av en karboksylsyre av formel $\text{HO}_2\text{C-E-F}$ fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel VI:



(VI)

hvor Q betegner en reaktiv karboksylatgruppe, og E er som ovenfor definert; med en forbindelse av formel VII eller en karbonylbeskyttet form derav:



(VII)

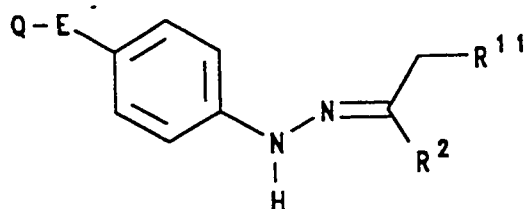
hvor R^2 er som ovenfor definert og R^{11} tilsvarer gruppen R^1 som definert ovenfor eller betegner en gruppe av formel $-\text{CH}_2\cdot\text{CHR}^4\text{D}^1$, hvor R^4 er som ovenfor definert og D^1 betegner en lett fortrengebar gruppe; etterfulgt om nødvendig ved N-alky-

lering ved standardmetoder for å innføre gruppen R^3 .

Egnede karbonylbeskyttede former av forbindelsene av formel VII innbefatter dimetylacetalet eller ketalderivatene.

Den lett fortrennbare gruppe D^1 i forbindelsene av formel VII representerer hensiktsmessig et halogenatom, fortrinnsvis klor. Når gruppen R^{11} i forbindelsene av formel VII er en gruppe av formel $-\text{CH}_2 \cdot \text{CHR}^4 \text{D}^1$, fortrenses substituenten D^1 *in situ* under de rådende reaksjonsbetingelser under dannelse av et sluttprodukt av formel I hvori R^1 betegner en gruppe av formel $-\text{CH}_2 \cdot \text{CHR}^4 \cdot \text{NH}_2$. Den terminale aminogruppe kan deretter om ønsket, ytterligere bearbeides under anvendelse av teknikker kjent innen faget under dannelse av en forbindelse av formel I hvori R^1 betegner den krevde gruppe av formel $-\text{CH}_2 \cdot \text{CHR}^4 \cdot \text{NR}^6 \text{R}^7$.

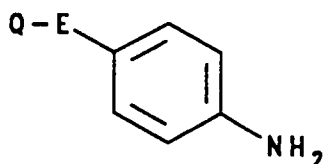
Reaksjonen mellom forbindelser VI og VII kan utføres i et enkelt trinn (Fischer indolsyntese) eller ved et første ikke-cykliserende trinn ved en lavere temperatur, under dannelse av en forbindelse av formel VIII:



(VIII)

hvor Q , E , R^2 og R^{11} er som ovenfor definert; etterfulgt av cyclisering under anvendelse av et egnet reagens, slik som en polyfosfatester, under dannelse av en forbindelse med formel Q-E-F.

Hydrazinene av formel VI kan fremstilles fra de tilsvarende aniliner av formel IX:



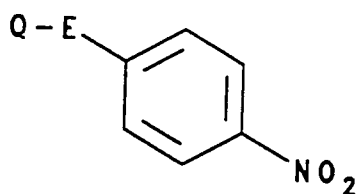
(IX)

hvor Q og E er som ovenfor definert; ved diazotering etterfulgt av reduksjon. Diazotering utføres typisk under anvendelse av natriumnitritt/konsentrert HCl , og det resulterende diazoprodukt reduseres *in situ* under anvendelse av f.eks.

5 tinn(II)klorid/konsentrert HCl eller natriumsulfitt/konsentrert HCl .

Anilinene av formel IX kan fremstilles ved reduksjon av de tilsvarende nitroforbindelser av formel X:

10



15

(X)

hvor Q og E er som ovenfor definert; typisk ved katalytisk hydrogenering eller ved anvendelse av tinn(II)klorid.

20

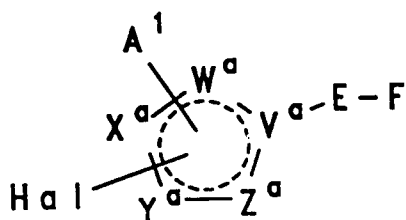
Hvor disse er ikke kommersielt tilgjengelige kan nitroforbindelsene av formel X syntetiseres ved standardmetoder velkjente innen faget.

I en alternativ fremgangsmåte kan triazolforbindelsene i henhold til oppfinnelsen fremstilles ved en metode som

25

omfatter omsetning av en forbindelse av formel XIV:

30



(XIV)

35

hvor A^1 , E og F er som ovenfor definert, Hal betegner halogen og to av V^a , W^a , X^a , Y^a og Z^a , til én av hvilke gruppen Hal er bundet, betegner karbon og de gjenværende betegner nitrogen;

med et reagens som tilveiebringer et anion A^2 , hvori A^2 er som tidligere definert.

Reagenser som kan tilveiebringe anionet A^2 innbefatter Grignard-reagenser A^2MgHal (hvori Hal = halogen);
5 organokupratreagenser slik som LiA^2Cu ; organolitiumreagenser A^2Li ; eller forbindelser som stabiliserer anionet ved hjelp av en tilstøtende aktiverende gruppe slik som en ester eller enoliserbar ketonfunksjon. I dette tilfellet kan den tilstøtende ester- eller ketonfunksjon bibeholdes etter at
10 prosessen er fullført eller kan fjernes. Eksempelvis kan en estergruppe hydrolyseres og dekarboksyleres.

1,2,3-triazolforbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter cykloaddisjon av et alkyn av formel $R^a-C\equiv C-R^b$ med et azid av formel R^c-N_3 , hvori
15 R^a , R^b og R^c er som ovenfor definert.

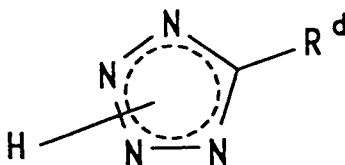
Cykloaddisjonsreaksjonen kan hensiktsmessig utføres i et egnet løsningsmiddel slik som tetrahydrofuran, ideelt ved oppvarming i en autoklav i 8 timer.

Tetrazolforbindelsene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter cykloaddisjonen av
20 et nitril av formel $N\equiv C-R^d$ med et azid av formel R^e-N_3 , hvori én av R^d og R^e betegner en gruppe av formel A^1 og den andre er en gruppe av formel $-E-F$, som tidligere definert.

Cykloaddisjonsreaksjonen utføres hensiktsmessig ved
25 oppvarming av reaktantene sammen til en forhøyet temperatur, f.eks. en temperatur i området rundet $150^\circ C$, i et egnet løsningsmiddel slik som N-metylpyrrolid-2-on, med fordel i nærvær av trietylamin-hydroklorid. Produktet erholdt fra cykloaddisjonsreaksjonen vil generelt være en blanding av
30 isomerer substituert med A^1 -gruppen i stilling 1 og 2 av tetrazolringen, svarende til strukturer IL og IM som ovenfor definert. Disse isomerer kan hensiktsmessig separeres under anvendelse av konvensjonelle teknikker slik som kromatografi.

I en alternativ fremgangsmåte kan tetrazolforbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved en metode som omfatter omsetning av en forbindelse av formel R^e-L med et tetrazol-derivat av formel XV:

17



(XV)

5

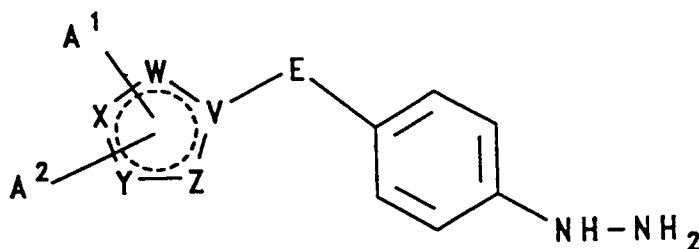
hvor R^d og R^e betegner en gruppe av formel A^1 og den
 10 andre er en gruppe av formel $-\text{E}-\text{F}$ som ovenfor definert, og L
 betegner en egnet forlatende gruppe; i nærvær av en base slik
 som trietylamin.

Den forlatende gruppe L betegner hensiktsmessig
 halogen, f.eks. brom eller jod, eller et sulfonatderivat slik
 15 som tosylat eller mesylat.

Reaksjonen utføres hensiktsmessig i et egnet organisk
 løsningsmiddel, f.eks. acetonitril, ved romtemperatur.

Tetrazolderivatene av formel XV kan fremstilles ved
 cykloaddisjon av et nitril av formel $\text{N}\equiv\text{C}-\text{R}^d$ med natriumazid,
 20 fordelaktig under de ovenfor beskrevne betingelser for omset-
 ningen mellom nitrilet $\text{N}\equiv\text{C}-\text{R}^d$ og azidet R^e-N_3 ; etterfulgt av
 surgjøring med en uorganisk syre slik som saltsyre.

I en ytterligere fremgangsmåte kan forbindelsene
 ifølge oppfinnelsen hvor gruppen F er en indolgruppe av
 25 struktur FC som definert ovenfor, fremstilles ved en metode
 som omfatter omsetning av en forbindelse av formel XVI:



(XVI)

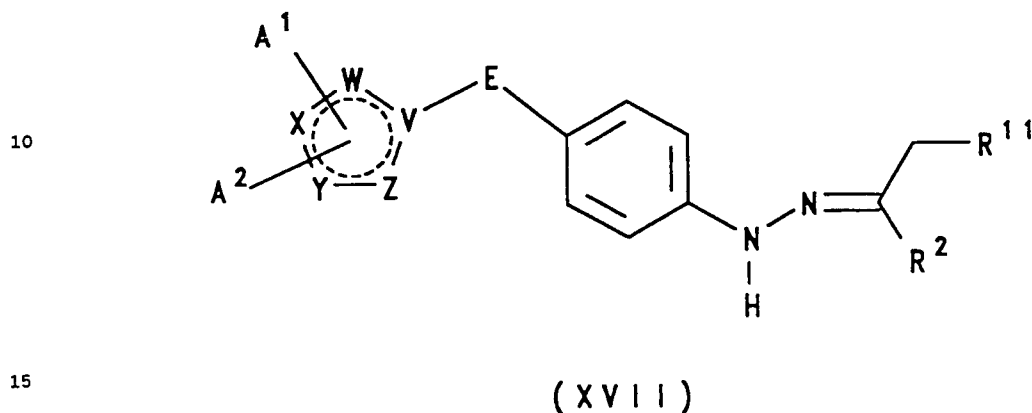
30

35

hvor V , W , X , Y , Z , A^1 , A^2 og E er som ovenfor definert; med
 en forbindelse av formel VII som ovenfor definert, eller en
 karbonyl-beskyttet form derav, f.eks. dimetylacetalet eller
 ketalet; etterfulgt om nødvendig med N-alkylering ved

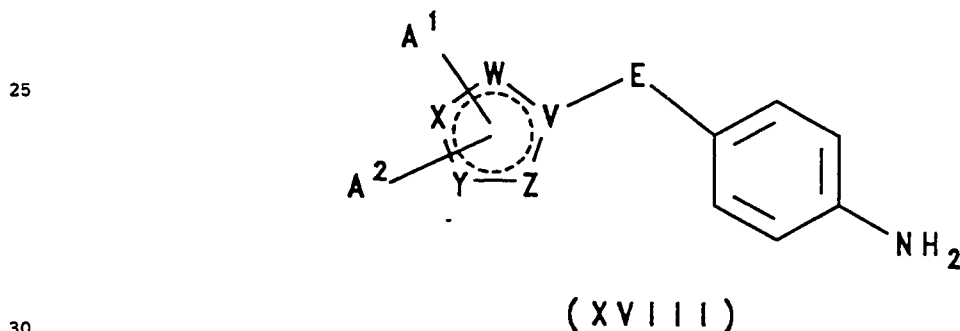
standardmetoder for å innføre gruppen R^3 .

Som med reaksjonen mellom forbindelsene VI og VII, kan reaksjonen mellom forbindelsene XVI og VII utføres i et enkelt trinn (Fischer-indolsyntese) eller ved et første ikke-
 5 cykliserende trinn ved en lavere temperatur under dannelse av en forbindelse av formel XVII:



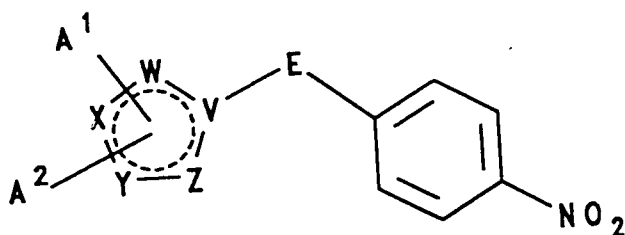
hvor $V, W, X, Y, Z, A^1, A^2, E, R^2$ og R^{11} er som ovenfor definert; etterfulgt av cyclisering under anvendelse av et
 20 egnet reagens, f.eks. en polyfosfater.

Hydrazinene av formel XVI kan fremstilles fra de tilsvarende aniliner av formel XVIII:



hvor V, W, X, Y, Z, A^1, A^2 og E er som ovenfor definert; ved metoder analoge med de som er beskrevet ovenfor under henvisning til forbindelsene av formel IX.

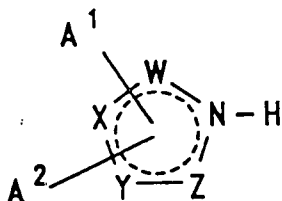
35 Anilinene av formel XVIII kan fremstilles fra de tilsvarende nitroforbindelser av formel XIX:



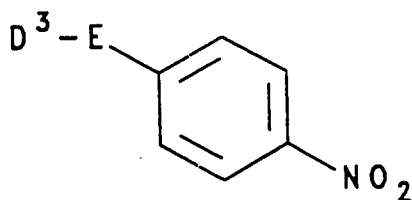
(XIX)

hvor V , W , X , Y , Z , A^1 , A^2 og E er som ovenfor definert; ved
 10 metoder analoge med de som er beskrevet ovenfor under henvisning til forbindelsene av formel X.

Nitroforbindelsene av formel XIX kan fremstilles ved et utall metoder som vil være innlysende for fagmannen. Hvor
 f.eks. V betegner et nitrogenatom, kan de relevante forbindel-
 15 ser av formel XIX fremstilles ved omsetning av anionet av en forbindelse av formel XX med en forbindelse av formel XXI:



(XX)



(XXI)

hvor W , X , Y , Z , A^1 , A^2 og E er som ovenfor definert og D^3 betegner en lett fortrenghbar gruppe.

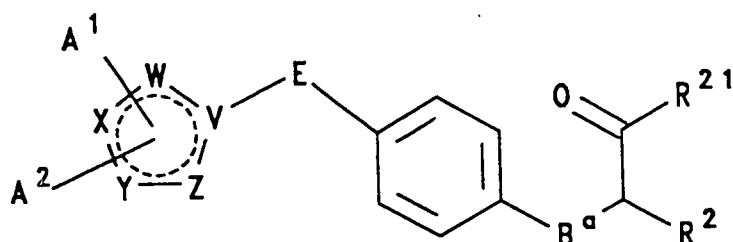
Hvor forbindelse XX er et triazol- eller tetrazol-
 30 derivat, kan anionet derav dannes ved utførelse av reaksjonen i en base slik som trietylamin. Hvor forbindelse XX er et imidazolderivat, kan anionet derav hensiktsmessig dannes hvis reaksjonen utføres i natriumhydrid under anvendelse av N,N -dimetylformamid som løsningsmiddel. Hvor salter av forbindel-
 35 sene av formel XX er kommersielt tilgjengelige, f.eks. natriumsaltet av 1,2,4-triazol, anvendes disse med fordel i N,N -dimetylformamidløsning i stedet for forbindelsene av formel XX i seg selv, uten noe krav i dette tilfelle for at ytterligere base skal være til stede i reaksjonsblandingen.

Den lett fortrennbare gruppe D^3 i forbindelsene av formel XXI er hensiktsmessig et halogenatom, fortrinnsvis brom; bortsett fra når gruppen D^3 er bundet direkte til den aromatiske ring, dvs. når E betegner en binding, i hvilket tilfelle D^3 fortrinnsvis er fluor.

Hvor disse ikke er kommersielt tilgjengelige, kan nitroforbindelsene av formel XXI fremstilles ved prosedyrer analoge med de som er beskrevet i de medfølgende eksempler eller ved metoder velkjente innen faget.

I en alternativ vei til 1,2,4-triazolderivatene, kan nitroforbindelsene av formel XIX fremstilles fra de av formel X ved egnet modifisering av gruppen Q under anvendelse av f.eks. metoder analoge med de som er beskrevet ovenfor under henvisning til forbindelsene av formel III og IV. Da Q i forbindelsene av formel X representerer en reaktiv karboksylatgruppe, kan således f.eks. forbindelsene av formel XIX fremstilles derfra ved omsetning med en forbindelse av formel $A^2-C(=NNHA^1)NH_2$ eller $A^2-C(=NNH_2)NHA^1$.

I en ytterligere fremgangsmåte kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen hvori gruppen F er en benzofuran- eller benztiofengruppe, fremstilles ved en metode som omfatter cyclisering av en forbindelse av formel XXV:



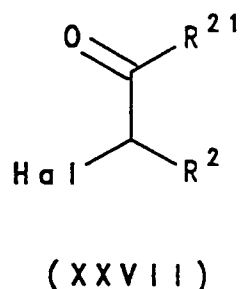
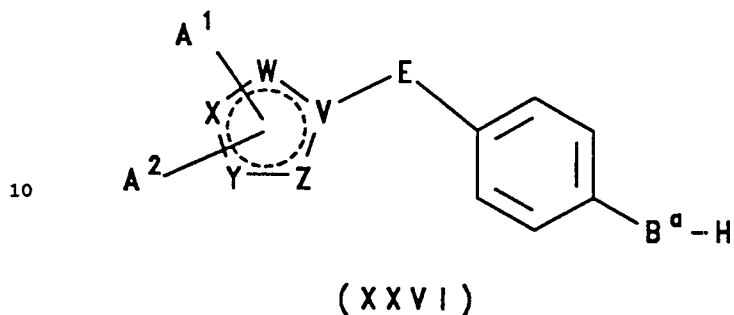
(XXV)

hvor V, W, X, Y, Z, A^1 , A^2 , E og R^2 er som ovenfor definert, B^a betegner oksygen eller svovel og R^{21} tilsvarer gruppen R^1 som definert ovenfor, eller betegner en forløpergruppe dertil som diskutert idet etterfølgende; etterfulgt om nødvendig med om-dannelse av gruppen R^{21} til den ønskede gruppe R^1 på konvensjonell måte.

Cykliseringen utføres hensiktsmessig ved anvendelse

av polyfosforsyre eller en polyfosfatester, fordelaktig ved en forhøyet temperatur.

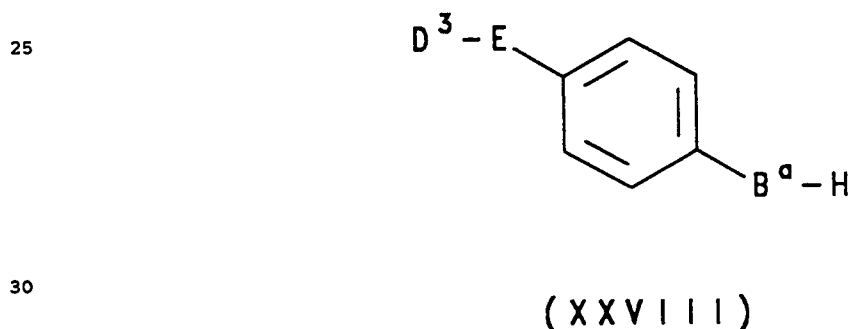
Forbindelsene av formel XXV kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse av formel XXVI med en forbindelse av
5 formel XXVII:



15 hvori V, W, X, Y, Z, A¹, A², E, B^a, R² og R²¹ er som ovenfor definert og Hal betegner halogen.

Reaksjonen utføres hensiktsmessig i nærvær av en base slik som natriumhydroksid.

Hydroksy- og merkaptoderivatene av formel XXVI kan
20 fremstilles ved et utall av metoder som lett vil fremgå for fagmannen. I én slik metode omsettes anionet av en forbindelse av formel XX som ovenfor definert med en forbindelse av formel XXVIII:



hvor D³, E og B^a er som ovenfor definert, under dannelsen av et mellomprodukt av formel XXVI hvori V er nitrogen.

35 Forbindelsene av formel XXVII og XXVIII, hvor disse ikke er kommersielt tilgjengelige, kan fremstilles ved standardprosedyrer velkjente innen faget.

Det skal forstås at enhver forbindelse av formel I erholdt fra hvilken som helst av de ovenfor angitte fremgangs-

måter, deretter kan, hvor dette er egnet, bearbejdes til en ytterligere forbindelse av formel I ved teknikker velkjente innen faget. Som det lett vil forstås er forbindelsen av formel XV ovenfor hvori R^d er en gruppe av formel -E-F, i seg selv en forbindelse av formel I hvori A^1 er hydrogen og A^2 betegner et ikke-bundet elektronpar. I særdeleshet kan en først erholdt forbindelse av formel I, hvor R^3 er hydrogen, omdannes til en forbindelse av formel I hvori R^3 betegner C_{1-6} -alkyl, ved standardteknikker slik som alkylering, f.eks. ved behandling med et alkyljodid, f.eks. metyljodid, typisk under basiske betingelser, f.eks. natriumhydrid i dimetylformamid eller trietylamin i acetonitril. På lignende måte kan en først erholdt forbindelse av formel I hvori R^1 betegner en gruppe av formel $-CH_2 \cdot CHR^4 \cdot NH_2$, omdannes til en forbindelse av formel I hvori R^1 betegner en gruppe av formel $-CH_2 \cdot CHR^4 \cdot NR^6 R^7$ hvori R^6 og R^7 er som ovenfor definert, med unntak av hydrogen, f.eks. ved konvensjonell N-alkylerings- eller N-aryleringsteknikker, f.eks. ved behandling med det egnede aldehyd i nærvær av et reduksjonsmiddel slik som natriumcyanborhydrid.

Hvor de ovenfor beskrevne fremgangsmåter for fremstillingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen gir opphav til blandinger av stereoisomerer, kan disse isomerer separeres ved konvensjonelle teknikker slik som preparativ kromatografi.

De nye forbindelser kan fremstilles i racemisk form, eller individuelle enantiomerer kan fremstilles enten ved enantiospesifikk syntese eller ved oppløsning. De nye forbindelser kan f.eks. oppløses i deres komponentenantomerer ved standardteknikker, slik som dannelsen av diastereomere par ved saltdannelse med en optisk aktiv syre, slik som (-)-di-p-toluoyl-d-vinsyre og/eller (+)-di-p-toluoyl-l-vinsyre etterfulgt av fraksjonert krystallisering og regenerering av den frie base. De nye forbindelser kan også oppløses ved dannelsen av diastereomere estere eller amider, etterfulgt av kromatografisk separering og fjerning av det chirale hjelpestoff.

Under hvilke som helst av de ovenfor angitte syntese-sekvenser kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller reaktive grupper på hvilke som helst av de angjeldende molekyler. Dette kan oppnås ved hjelp av konvensjonelle beskyttende grupper, slik som de som er beskrevet i

Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 og T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1981. De beskyttende grupper kan fjernes ved et egnet etterfølgende trinn under
5 anvendelse av metoder velkjente innen faget.

Alternativt kan visse av de funksjonelle grupper på de ønskede produkter bæres gjennom reaksjonssekvensen som forløpergrupper og deretter regenereres fra disse forløpergrupper ved et sent trinn ved den totale syntese. Hvor f.eks. R^1 i den
10 ønskede forbindelse av formel I betegner en gruppe av formel $-(CH_2)_2NH_2$, kan denne gruppe dannes fra en cyanoforløper $-CH_2CN$ ved reduksjon under anvendelse av f.eks. boran/tetrahydrofuran. Cyanoforløperen kan i sin tur bæres gjennom reaksjonssekvensen som en metylgruppe $-CH_3$, som hensiktsmessig kan om-
15 dannes til $-CH_2CN$ ved behandling med N-bromsuccinimid og benzoylperoksid, i nærvær av en klar lyskilde, etterfulgt av omsetning av det resulterende brommellomprodukt med natriumcyanid i dimetylsulfoksid.

De etterfølgende eksempler illustrerer fremstillingen
20 av forbindelser ifølge oppfinnelsen.

Testforbindelsenes evne til å binde til 5-HT¹-lignende reseptorer ble målt i membraner fremstilt fra grisehale under anvendelse av prosedyren beskrevet i J. Neurosci., 1987, 7, 894. Bindingen ble bestemt under anvendelse av 2 nM
25 5-hydroksytryptaminkreatininsulfat, 5-[1,2-³H(N)] som en radioligand. Cyanopindolol (100 nM) og mesulergin (100 mM) ble innbefattet i bestemmelsen for å blokkere ut 5-HT_{1A}- og 5-HT_{1C}-bindingssteder. Konsentrasjonen av forbindelsene ifølge de etterfølgende eksempler som var nødvendig for å fortrenge 50 %
30 av den spesifikke binding (IC₅₀), er under 1 µM i hvert tilfelle.

Aktiviteten av testforbindelsene som agonister av den 5-HT₁-lignende reseptor, ble målt uttrykt i deres evne til å formidle kontraksjon av den safenøse vene av New Zealand hvite
35 kaniner under anvendelse av prosedyren beskrevet i Arc. Pharm., 1990, 342, 111. Agoniststyrker ble beregnet som $-\log_{10}EC_{50}(pEC_{50})$ -verdier fra kurver av den prosentvise 5-HT(1 µM)-respons mot konsentrasjonen av agonisten. Forbin-

delsene ifølge de ledsagende eksempler ble funnet å utvise pEC_{50} -verdier ved denne bestemmelse på ikke mindre enn 5,0 i hvert tilfelle.

5 Eksempel 1

2-[5-(2-benzyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · oksalat

1. 4-hydrazinobenzylcyanid · hydroklorid

En løsning av 80 g (1,16 mol) $NaNO_2$ ble dråpevis til-
 10 satt til en avkjølt ($-10^\circ C$), omrørt suspensjon av 153,5 g
 (1,16 mol) 4-aminobenzylcyanid i 1 500 ml konsentrert HCl i en
 slik hastighet at temperaturen ikke overskred $-10^\circ C$. Bland-
 ingen ble omrørt ved $-10^\circ C$ i 0,25 t før den ble filtrert
 hurtig under vakuum inn i en tilsetningstrakt. Løsningen ble
 15 tilsatt porsjonsvis i løpet av 0,25 t til en hurtig omrørt
 blanding av 1,05 kg (4,64 mol) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ i 800 ml konsentrert
 HCl idet temperaturen ble holdt under $-5^\circ C$. Blandingen fikk
 oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 0,25 t før det
 sandfargede bunnfall ble filtrert under vakuum og vasket med
 20 5 x 500 ml eter. Det resulterende faste materialet ble tørket
 over P_2O_5 i en vakuumnovn ($80^\circ C$) i 16 t under dannelse av
 tittelforbindelsen (213 g, 100 %), smp. $181-183^\circ C$.

1H NMR (360 MHz, D_2O) δ 3,90 (2 H, s, CH_2), 7,06 (2 H,
 d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H), 7,40 (2 H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H).

25

2. 2-(5-cyanometyl-1H-indol-3-yl)etylamin · hydroklorid

37,07 g (0,24 mol) 4-klorbutanaldimetylacetal ble
 tilsatt til en omrørt løsning av 47,0 g (0,26 mol) 4-hydra-
 zinobenzylcyanid-hydroklorid i EtOH/ H_2O (5:1; 2l) og ble kokt
 30 under tilbakeløpskjøling i 4,5 t. Reaksjonsblandingen ble for-
 dampet til tørrhet under vakuum, 150 ml MeOH ble tilsatt og
 blandingen fikk stå ved $0^\circ C$ i 10 t. Det resulterende lysegule
 bunnfall ble filtrert under vakuum, vasket med $Et_2O/MeOH$ (5:1;
 2 x 100 ml) og tørket. Produktet ble anvendt uten ytterligere
 35 rensing (24,1 g, 40 %), smp $239-241^\circ C$.

R_f 0,4 i $CH_2Cl_2/EtOH/NH_3$ (40:8:1).

1H NMR (360 MHz, D_2O) 3,18 (2 H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_2);
 3,36 (2 H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_2); 4,02 (2 H, s, CH_2); 7,22 (1 H,
 dd, $J = 1,5$ og $8,4$ Hz, Ar-H); 7,36 (1 H, s, Ar-H); 7,56 (1 H,

d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,66 (1 H, s, Ar-H).

3. 2-(5-tetrazol-5-ylmetyl-1H-indol-3-yl)etylamin

En løsning av 2,5 g (10,6 mmol) 2-(5-cyanometyl-1H-indol-3-yl)etylamin-hydroklorid, 2,2 g (16,0 mmol) trietylamin-hydroklorid og 2,1 g (32,3 mmol) natriumazid i 30 ml 1-metylpyrrolidin-2-on ble oppvarmet til 140°C i 8 t. 3 ml 5 N saltsyre ble tilsatt og løsningsmidlene ble fjernet ved destillasjon under vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel og eluert med EtOH/Et₂O/H₂O/NH₃ (20:30:8:1) under dannelsen av tittel-tetrazolet (1,76 g, 69 %).

δ (360 MHz, CD₃OD) 3,06 (2 H, t, $J = 7,2$ Hz, CH₂), 3,19 (2 H, t, $J = 7,2$ Hz, CH₂), 4,29 (2 H, s, CH₂), 7,07 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,13 (1 H, s, Ar-H), 7,29 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,44 (1 H, s, Ar-H).

4. N-tert.-butyloksykarbonyl-2-(5-tetrazol-5-ylmetyl-1H-indol-3-yl)etylamin

Til en omrørt suspensjon av 1,76 g (7,27 mmol) 2-(5-tetrazol-5-ylmetyl-1H-indol-3-yl)etylamin i 40 ml tørr CH₂Cl₂ ble tilsatt 1,5 g (14,9 mmol) trietylamin og 1,9 g (7,3 mmol) (BOC)₂O og blandingen ble omrørt i 16 t. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og residuet ble kromatografert på silikagel og eluert med EtOH/Et₂O/H₂O/NH₃ (20:60:8:1) under dannelsen av tittelproduktet (1,6 g, 64 %).

δ (360 MHz, CD₃OD) 1,41 (9 H, s, 3 av CH₃), 2,87 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH₂), 3,30 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH₂), 4,32 (2 H, s, CH₂), 6,99 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz, Ar-H), 7,04 (1 H, s, Ar-H), 7,26 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz, Ar-H), 7,49 (1 H, s, Ar-H).

5. N-tert.-butyloksykarbonyl-2-[5-(2-benzyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin og N-tert.-butyloksykarbonyl-2-[5-(1-benzyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin

0,31 g (1,8 mmol) benzylbromid ble tilsatt til en løsning av 0,62 g (1,8 mmol) av tetrazolet fra trinn 4 og 0,37 g (3,6 mmol) trietylamin i 20 ml tørr acetonitril. Blandingene ble omrørt ved romtemperatur i 2 t, ble oppvarmet til 70°C i 1 t og ble deretter omrørt ved romtemperatur i

16 t. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og residuet ble kromatografert gjennom silikagel og eluert med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97:3) under dannelsen av 2-separerte benzyltetrazoler. Den mindre polare isomer ble identifisert som 2-benzyltetrazolen
5 (0,17 g, 22,4 %).

δ (360 MHz, CDCl_3) 1,43 (9 H, s, 3 av CH_3), 2,90 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 3,41 (2 H, br t, CH_2), 4,32 (2 H, s, CH_2), 5,70 (2 H, s, CH_2Ph), 7,00 (1 H, s, Ar-H), 7,15 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,28 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,34 (5 H, s, Ar-H), 7,50 (1 H, s, Ar-H), 7,96 (1 H, br s, NH).

Den mere polare komponent ble identifisert som 1-benzyltetrazolet (0,2 g, 26,4 %).

δ (360 MHz, CDCl_3) 1,43 (9 H, s, 3 av CH_3), 2,88 (2 H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_2), 3,40 (1 H, br t, CH_2), 4,26 (2 H, s, CH_2), 5,29 (2 H, s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 6,92 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H),
15 7,01-7,05 (3 H, m, Ar-H), 7,27-7,30 (5 H, m, Ar-H), 8,08 (1 H, br s, NH).

6. 2-[5-(2-benzyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin · oksalat
20

1,5 ml trifluoreddiksyre ble tilsatt til en løsning av 0,17 g (0,4 mmol) av den mindre polare komponent isolert fra trinn 5 i 5 ml CH_2Cl_2 og ble omrørt ved romtemperatur i 1 t. Løsningsmidlene ble fjernet under vakuum og residuet ble
25 kromatografert på silikagel og eluert med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ (40:8:1) under dannelsen av tittel-tetrazolet. Oksalatsaltet ble fremstilt (65 mg); smp. 169-171°C; [Funnet: C 59,23, H 5,07, N 19,60. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6 \cdot 1,05 (\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4)$ krever C 59,36, H 5,22, N 19,68 %].

δ (360 MHz, D_2O) 3,09 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_2), 3,29 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz, CH_2), 4,30 (2 H, s, CH_2), 5,77 (2 H, s, CH_2), 7,11 (1 H, dd, $J = 1,6$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,28 (1 H, s, Ar-H), 7,32-7,34 og 7,39-7,41 (5 H, m, Ar-H), 7,43 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,51 (1 H, s, Ar-H).

35 Eksempel 2

2-[5-(1-benzyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · hydroklorid · hemihydrat

Fremstilt fra den mere polare komponent isolert fra

trinn 5, eksempel 1, under anvendelse av prosedyren beskrevet for trinn 6, eksempel 1. Hydrokloridhemihydratsaltet ble fremstilt; smp. 210-213°C; (Funnet: C 60,39, H 5,88, N 22,14.

$C_{19}H_{20}N_6 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$ krever C 60,39, H 5,87, N 22,24 %).

5 δ (250 MHz, D_2O) 3,02 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 3,19 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, CH_2), 4,44 (2 H, s, CH_2), 5,60 (2 H, s, CH_2), 6,95-7,02 (3 H, m, Ar-H), 7,16-7,25 (4 H, m, Ar-H), 7,28 (1 H, s, Ar-H), 7,40 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H).

10 Eksempel 3

N,N-dimetyl-2-[5-(2-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin · oksalat

1. N-tert.-butyloksykarbonyl-2-[5-(2-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin og N-tert.-butyloksykarbonyl-2-[5-(1-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin

15 0,44 g (3,1 mmol) metyljodid ble tilsatt til en omrørt løsning av 0,95 g (2,78 mmol) av tetrazolet fra trinn 4, eksempel 1, og 0,56 g (5,5 mmol) trietylamin i 15 ml tørr acetonitril. Etter 10 t ble en ytterligere ekvivalent av metyljodid tilsatt og blandingen ble omrørt i 16 t. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og residuet ble kromatografert på silikagel og eluert med $CH_2Cl_2/MeOH$ (97:3) under dannelse av tittelblandingen av 1- og 2-metyltetrazoler (0,6 g, 61 %);

25 δ (360 MHz, $CDCl_3$) 1,43 (9 H, m, 3 av CH_3), 2,89-2,92 (2 H, m, CH_2), 3,38-3,48 (2 H, m, CH_2), 3,83 (2 H, s, CH_2), 4,28 og 4,40 (totalt 3 H, s, CH_3), 6,98 og 7,17 (totalt 1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,02 og 7,06 (totalt 1 H, s, Ar-H), 7,30 og 7,31 (totalt 1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,43 og 7,54 (totalt 1 H, s, Ar-H), 8,00 og 8,10 (totalt 1 H, br s, NH).

2. 2-[5-(2-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin og 2-[5-(1-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin

35 Fremstilt fra de foregående metyltetrazoler under anvendelse av prosedyren beskrevet i trinn 6, eksempel 1. Det urene produkt ble kromatografert på silikagel og eluert med $CH_2Cl_2/EtOH/NH_3$ (40:8:1) under dannelse av 2 separerte komponenter. Det mindre polare produkt (0,1 g, 24 %) ble

identifisert som 2-metyltetrazolet;

δ (360 MHz, CDCl₃) 1,38 (9 H, s, 3 av CH₃), 2,88 (2 H, t, J = 6,6 Hz, CH₂), 3,00 (2 H, t, J = 6,6 Hz, CH₂), 4,28 (3 H, s, CH₃), 4,33 (2 H, s, CH₂), 7,00 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,06 (1 H, d, J = 2,1 Hz, Ar-H), 7,17 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,56 (1 H, s, Ar-H), 8,04 (1 H, br s, NH).

Den mere polare produkt (0,13 g, 31 %) ble identifisert som 1-metyltetrazolet;

δ (360 MHz, CDCl₃) 1,38 (9 H, s, 3 av CH₃), 2,86 (2 H, t, J = 6,6 Hz, CH₂), 3,00 (2 H, t, J = 6,6 Hz, CH₂), 3,82 (3 H, s, CH₃), 4,40 (2 H, s, CH₂), 6,98 (1 H, dd, J = 1,6 og 8,3 Hz, Ar-H), 7,06 (1 H, d, J = 1,6 Hz, Ar-H), 7,31 (1 H, d, J = 8,3 Hz, Ar-H), 7,41 (1 H, s, Ar-H), 8,18 (1 H, br s, NH).

15 3. N,N-dimetyl-2-[5-(2-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · oksalat

En løsning av formaldehyd (80 mg av en 30 % løsning) i 15 ml metanol ble tilsatt til en omrørt løsning av 0,1 g (0,4 mmol) 2-[5-(2-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin, 60 mg NaCNBH₃ og 0,12 g iseddik i 15 ml metanol. Løsningen ble omrørt i 2 t, ble gjort basisk med K₂CO₃-løsning og MeOH ble fjernet under vakuum. Det urene produkt erholdt etter ekstraksjon i etylacetat og fjerning av løsningsmidlet ble kromatografert på silikagel og eluert med CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (40:8:1) under dannelse av det ønskede N,N-dimetyltryptamin (96 mg, 87 %). Oksalatsaltet ble fremstilt: smp. 185-187°C (MeOH/Et₂O); (Funnet: C 54,42, H 5,74, N 22,53. C₁₅H₂₀N₆·C₂H₂O₄ krever C 54,54, H 5,92, N 22,45 %);

δ (360 MHz, D₂O) 2,91 (6 H, s, 2 av CH₃), 3,21 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 3,47 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 4,30 (3 H, s, CH₃), 4,34 (2 H, s, CH₂), 7,17 (1 H, dd, J = 1,5 og 8,4 Hz, Ar-H), 7,33 (1 H, s, Ar-H), 7,48 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,59 (1 H, s, Ar-H).

35 Eksempel 4

N,N-dimetyl-2-[5-(1-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · oksalat

Fremstilt fra 0,125 g (0,49 mmol) 2-[5-(1-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin under anvendelse av

prosedyren beskrevet i trinn 3, eksempel 3. Den frie base (0,11 g, 80 %) som ble erholdt, ble omdannet til oksalatsaltet og omkrystallisert fra MeOH/Et₂O; smp. 176-177°C; (Funnet: C 54,21, H 5,84, N 22,36. C₁₅H₂₀N₆·C₂H₂O₄ krever C 54,54, H 5,92, N 22,45 %);

δ (360 MHz, D₂O), 2,91 (6 H, s, 2 av CH₃), 3,21 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 3,40 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 4,00 (3 H, s, CH₃), 4,43 (2 H, s, CH₂), 7,13 (1 H, dd, J = 1,5 og 8,4 Hz, Ar-H), 7,35 (1 H, s, Ar-H), 7,50 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,54 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 5

N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · oksalat · hemihydrat

1. 1-(4-nitrofenyl)metyl-1,2,4-triazol

21,6 g (0,1 mol) 4-nitrobenzylbromid ble tilsatt til en hurtig omrørt suspensjon av 9,1 g (0,1 mol) 1,2,4-triazol-natriumsalt i 100 ml vannfri DMF og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. 400 ml etylacetat ble tilsatt etterfulgt av 250 ml vann og lagene ble separert. Den organiske fase ble vasket med 3 x 250 ml vann, ble tørket (MgSO₄) og fordampet. Residuet ble kromatografert på silikagel og eluert med etylacetat under dannelsen av tittelproduktet (10,6 g, 52 %); smp. 98-100°C.

δ (360 MHz, CDCl₃) 5,47 (2 H, s, CH₂), 7,40 (2 H, d, J = 9 Hz, Ar-H), 8,02 (1 H, s, Ar-H), 8,18 (1 H, s, Ar-H), 8,23 (2 H, d, J = 9 Hz, Ar-H).

2. 1-(4-aminofenyl)metyl-1,2,4-triazol · hydroklorid

En løsning av 10,0 g (49 mmol) 1-(4-nitrofenyl)metyl-1,2,4-triazol i 50 ml etanol, 50 ml etylacetat, 10 ml 5 N HCl og 10 ml vann ble hydrogenert over 10 % Pd/C (1,0 g) ved 40 kg/cm² i en Parr-apparatur inntil et opptak på 13,22 kg/cm² var observert (ca. 10 min). Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom hyflo og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Residuet ble destillert azeotropt med etanol (2 ganger) under dannelsen av tittelamin-hydrokloridet (10,6 g, 100 %).

δ (360 MHz, D₂O) 5,53 (2 H, s, CH₂), 7,37-7,48 (4 H,

m, Ar-H), 8,12 (1 H, s, Ar-H), 8,66 (1 H, s, Ar-H).

3. 1-(4-hydrazinofenyl)metyl-1,2,4-triazol

En løsning av 3,28 g (48 mmol) natriumnitritt i 20 ml
5 vann ble tilsatt til en løsning av 10,0 g (48 mmol) av det
foregående amin-hydroklorid i 40 ml konsentrert HCl i en slik
hastighet at temperaturen ikke overskred -10°C. Etter at til-
setningen var fullført ble løsningen omrørt ved 0°C i 0,25 t
og ble deretter tilsatt porsjonsvis til en hurtig omrørt
10 løsning av 40 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ i 40 ml konsentrert HCl. Løsningen
ble oppvarmet til romtemperatur og gjort basisk med 20 %
vandig NaOH-løsning. Løsningen ble ekstrahert med 3 x 250 ml
etylacetat og de kombinerte ekstrakter ble tørket (MgSO_4) og
filtrert gjennom hyflo. Løsningen ble fordampet til tørrhet
15 under dannelse av det ønskede hydrazin (5,0 g, 56 %), smp.
109-112°C.

δ (360 MHz, D_6 -DMSO) 3,93 (2 H, br s, NH_2), 5,20
(2 H, s, CH_2), 6,73 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$, Ar-H), 7,08 (2 H, d, $J =$
8 Hz, Ar-H), 7,92 (1 H, s, Ar-H), 8,57 (1 H, s, Ar-H).

20

4. 2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-
etylamin

3,22 g (21,1 mmol) 4-klorbutanaldimetylacetal ble
tilsatt til en omrørt løsning av 5,0 g (26,4 mmol) av det
25 foregående hydrazin i 180 ml etanol/vann (5:1) og 4,5 ml 5 N
HCl, og løsningen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 4 t.
Løsningsmidlene ble fjernet under vakuum og residuet ble
kromatografert på silikagel og eluert med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$
(30:8:1) under dannelse av det ønskede tryptamin (2,4 g,
30 38 %).

δ (360 MHz, CDCl_3) 2,90 (2 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_2), 2,99
(2 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_2), 5,43 (2 H, s, CH_2), 7,10 (1 H, s,
Ar-H), 7,11 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$, Ar-H), 7,39 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$,
Ar-H), 7,57 (1 H, s, Ar-H), 7,94 (1 H, s, Ar-H), 8,08 (1 H, s,
35 Ar-H).

5. N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-
3-yl]etylamin · oksalat · hemihydrat

En løsning av formaldehyd (37 % w/w-løsning, 0,19 g)

i 10 ml metanol ble tilsatt til en blanding av 0,36 g (1,5 mmol) av det foregående tryptamin, 0,225 g (3,6 mmol) NaCNBH₃ og 0,45 g iseddik i 10 ml metanol. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 t før tilsetning av 50 ml mettet K₂CO₃ og fordampning av metanolen. Residuet ble ekstrahert med 3 x 100 ml etylacetat og de kombinerte ekstrakter ble vasket med 100 ml saltvann, ble tørket (K₂CO₃) og fordampet. Det urene produkt ble kromatografert på silikagel og eluert med CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (20:8:1) under dannelse av den frie base av tittelforbindelsen (0,21 g, 52 %). Oksalathemihydratsaltet ble fremstilt, smp. 165-167°C (MeOH/Et₂O); (Funnet: C 55,53, H 6,04, N 18,59. C₁₅H₁₉N₅·C₂H₂O₄·0,55 H₂O krever C 55,29, H 6,03, N 18,96 %); m/e 269 (M⁺);

δ (360 MHz, D₂O) 2,91 (6 H, s, NMe₂), 3,22 (2 H, t, J = 7 Hz, CH₂), 3,47 (2 H, t, J = 7 Hz, CH₂), 5,52 (2 H, s, CH₂), 7,21 (1 H, dd, J = 1,6 og 8,4 Hz, Ar-H), 7,36 (1 H, s, Ar-H), 7,52 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,65 (1 H, s, Ar-H), 8,06 (1 H, s, Ar-H), 8,56 (1 H, s, Ar-H).

20 Eksempel 6

N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,3,4-tetrazol-2-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin · oksalat

1. 1-(4-nitrofenyl)metyl-1,2,3,4-tetrazol og 2-(4-nitrofenyl)metyl-1,2,3,4-tetrazol

25 15,42 g (71,3 mmol) 4-nitrobenzylbromid ble tilsatt til en omrørt løsning av 5,0 g (71,3 mmol) 1H-tetrazol og 7,9 g (78,0 mmol) trietylamin i 100 ml acetonitril. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t, løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og residuet ble kromatografert på silikagel og eluert med diklormetan under dannelse av 2-isomerer. Det 2-alkylerte produkt ble beholdt som det mindre polare produkt (2,47 g, 17 %);

35 δ (360 MHz, CDCl₃) 5,92 (2 H, s, CH₂), 7,53 (2 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 8,25 (2 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 8,56 (1 H, s, Ar-H).

Den mere polare hovedisomer ble identifisert som 1-alkyleringsproduktet (11 g, 75 %);

δ (360 MHz, CDCl₃) 5,73 (2 H, s, CH₂), 7,46 (2 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 8,27 (2 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 8,64 (1 H,

s, Ar-H).

2. 2-(4-aminofenyl)metyl-1,2,3,4-tetrazol · hydroklorid

2,47 g (12,1 mmol) 2-(4-nitrofenyl)metyl-1,2,3,4-tetrazol ble hydrogenert som beskrevet i eksempel 5, trinn 2. Produktet (2,55 g, 100 %) ble erholdt som hydrokloridsaltet; δ (250 MHz, D₂O) 5,86 (2 H, s, CH₂), 7,40 (2 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,36 (2 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 8,74 (1 H, s, Ar-H).

3. N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,3,4-tetrazol-2-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · oksalat

Det forutgående aminet ble omdannet til tittelforbindelsen under anvendelse av de generelle prosedyrer som er beskrevet i eksempel 5, trinn 3-5. Oksalatsaltet ble fremstilt og krystallisert fra MeOH/Et₂O; smp. 198-199°C; (Funnet: C 53,38, H 5,55, N 22,63. C₁₄H₁₈N₆·C₂H₂O₄·0,2 (EtOH) krever C 53,30, H 5,78, N 22,74 %); δ (360 MHz, D₂O) 2,91 (6 H, s, NMe₂), 3,23 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 3,48 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 6,01 (2 H, s, CH₂), 7,30 (1 H, dd, J = 1,6 og 8,4 Hz, Ar-H), 7,37 (1 H, s, Ar-H), 7,53 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,76 (1 H, s, Ar-H), 8,74 (1 H, s, Ar-H).

25 Eksempel 7

N,N-dimetyl-2-[5-1,2,3,4-tetrazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · succinat

1-(4-nitrofenyl)metyl-1,2,3,4-tetrazol ble omdannet til tittelforbindelsen under anvendelse av prosedyrene beskrevet i eksempel 5. Succinatsaltet ble fremstilt, smp. 55-56°C (isopropylalkohol); [Funnet: C 57,08, H 6,14, N 23,34. C₁₄H₁₈N₆·0,75 (C₄H₆O₄) krever C 56,89, H 6,32, N 23,42 %]; δ (360 MHz, D₂O) 2,93 (6 H, s, NMe₂), 3,23 (2 H, t, J = 7,5 Hz, CH₂), 3,48 (2 H, t, J = 7,5 Hz, CH₂), 5,81 (2 H, s, CH₂), 7,28 (1 H, dd, J = 1,7 og 8,4 Hz, Ar-H), 7,39 (1 H, s, Ar-H), 7,56 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, s, Ar-H), 9,20 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 8N,N-dimetyl-2-[5-(1-metyl-1,2,4-triazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · bisoksalat1. Etyl-3-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-indol-5-metyl-
5 karboksimidat · hydroklorid

En løsning av 5 g (22,01 mmol) N,N-dimetyl-2-(5-cyanometyl-1H-indol-3-yl)etylamin i etanol ble mettet med HCl-gass og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t.

Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum under dannelsen av
10 tittelproduktet (6 g, 92 %);

δ (360 MHz, D_6 -DMSO) 1,29 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz, CH_2), 2,83 (6 H, s, NMe_2), 3,13 (2 H, t, $J = 7,5$ Hz, CH_2), 3,31 (2 H, m, CH_2), 4,04 (2 H, s, CH_2), 4,42 (2 H, q, $J = 7,0$ Hz, CH_2), 7,08 (1 H, dd, $J = 1,5$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,27 (1 H, s, Ar-H),
15 7,37 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,48 (1 H, br s, NH), 7,71 (1 H, s, Ar-H).

2. N,N-dimetyl-2-[5-(1-metyl-1,2,4-triazol-5-ylmetyl)-
1H-indol-3-yl]etylamin · bisoksalat

20 En blanding av 3 g (10,15 mmol) av den foregående imidatester, 0,8 ml metylhydrazin og 3,54 ml trietylamin i 30 ml etanol ble omrørt ved romtemperatur i 3 t. Løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og det resulterende produkt ble oppløst i 3,3 ml (98 %) maursyre, løsningen ble omrørt i
25 0,5 t ved romtemperatur og ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 t. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur, ble helt over i en vandig løsning av 75 ml K_2CO_3 og ble ekstrahert med 4 x 200 ml etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble tørket ($MgSO_4$) og fordampet og residuet ble kromatografert på silikagel og
30 eluert med $CH_2Cl_2/EtOH/NH_3$ (40:8:1) under dannelsen av 2-komponenter. Den mindre polare isomer ble identifisert som tittel-1-metyl-1,2,4-triazolet (360 mg). Bisoksalatsaltet ble fremstilt; smp. 135-137°C; [Funnet: C 50,91, H 5,38, N 13,86. $C_{16}H_{21}N_5 \cdot 0,25$ (etanol) krever C 50,70, H 5,47, N 14,08 %];

35 δ (360 MHz, D_2O) 2,91 (6 H, s, NMe_2), 3,23 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 3,48 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 3,95 (3 H, s, Me), 4,48 (2 H, s, CH_2), 7,13 (1 H, dd, $J = 1,5$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,37 (1 H, s, Ar-H), 7,53 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,57 (1 H, s, Ar-H), 8,32 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 9N,N-dimetyl-2-[5-(1-metyl-1,2,4-triazol-3-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · trishydroklorid

Den mere polare isomer erholdt fra eksempel 8, trinn
 5 2, ble identifisert som titteltriazolet (180 mg). Trishydro-
 kloridsaltet ble fremstilt, smp. < 40°C (hygroskopisk);
 [Funnet: C 49,80, H 6,56, N 16,69. $C_{16}H_{21}N_5 \cdot 3 HCl \cdot 0,35 (Et_2O)$
 krever C 49,91, H 6,62, N 16,73 %];

δ (360 MHz, D_2O) 2,91 (6 H, s, NMe_2), 3,23 (2 H, t,
 10 J = 7,4 Hz, CH_2), 3,49 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH_2), 3,95 (3 H, s,
 Me), 4,27 (2 H, s, CH_2), 7,17 (1 H, dd, J = 1,5 og 8,5 Hz,
 Ar-H), 7,34 (1 H, s, Ar-H), 7,50 (1 H, d, J = 8,5 Hz, Ar-H),
 7,60 (1 H, s, Ar-H), 8,88 (1 H, s, Ar-H).

15 Eksempel 10N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,3-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin · oksalat1. 1-(4-nitrofenyl)metyl-1,2,3-triazol

25,4 g (0,12 mol) 4-nitrobenzylbromid ble tilsatt til
 20 en løsning av 8,12 g (0,12 mol) 1H-1,2,3-triazol og 11,88 g
 (0,12 mol) trietylamin i vannfri acetonitril. Blandingen ble
 kokt under tilbakeløpskjøling i 1 t, ble avkjølt til rom-
 temperatur og det utfelte $NEt_3 \cdot HBr$ ble filtrert fra. Løsnings-
 midlet ble fjernet under vakuum og residuet ble kromatografert
 25 gjennom silikagel og eluert med CH_2Cl_2 (100) til $CH_2Cl_2/MeOH$
 (95,5) under dannelsen av 2-produkter. Den mere polare produkt
 ble identifisert som tittel-1-isomeren (13 g, 54 %); smp. 114-
 116°C;

δ (250 MHz, $CDCl_3$) 5,72 (2 H, s, CH_2), 7,38 (2 H, d,
 30 J = 9 Hz, Ar-H), 7,64 (1 H, s, Ar-H), 7,78 (1 H, s, Ar-H),
 8,18 (2 H, d, J = 9 Hz, Ar-H).

Den mindre polare mindre isomer ble identifisert som
 2-alkyleringsproduktet (2,25 g, 9 %), smp. 112-113°C.

δ (250 MHz, $CDCl_3$) 5,72 (2 H, s, CH_2), 7,40 (2 H, d,
 35 J = 9 Hz, Ar-H), 7,66 (2 H, s, Ar-H), 8,18 (2 H, d, J = 9 Hz,
 Ar-H).

2. N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,3-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · oksalat

1-(4-nitrofenyl)metyl-1,2,3-triazol ble omdannet til tittelindolet under anvendelse av de generelle prosedyrene

5 beskrevet i eksempel 5. Oksalatsaltet ble fremstilt, smp. 210-212°C, [Funnet: C 55,88, H 5,75, N 18,69. $C_{15}H_{19}N_5 \cdot 1,1 (C_2H_2O_4)$ 0,15 H_2O krever C 55,67, H 5,84, N 18,87 %],

δ (360 MHz, D_2O) 2,90 (6 H, s, NMe_2), 3,22 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 3,46 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 5,72 (2 H, s, CH_2), 7,24 (1 H, dd, $J = 1,6$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,36 (1 H, s, Ar-H), 7,52 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,66 (1 H, s, Ar-H), 7,79 (1 H, s, Ar-H), 8,00 (1 H, d, $J = 1$ Hz, Ar-H).

Eksempel 11

15 3-(2-aminoetyl)-5-(2-metyl-tetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen · oksalat

Trinn 1 4-bromfenylmerkaptopropanon

Til en omrørt løsning av 5,09 g (26,9 mmol) 4-bromtiofenol i 1,08 g (26,9 mmol) NaOH og 32 ml vann ble det tilsatt 2,17 ml (27,3 mmol) kloraceton, og blandingen ble omrørt under nitrogen i 45 minutter før den ble ekstrahert med eter, vasket med vann, tørket (Na_2SO_4) og fordampet i vakuum under dannelse av 6,89 g (100 %) av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale.

25 δ ($CDCl_3$) 2,27 (3 H, s), 3,65 (2 H, s), 7,20 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,41 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz).

Trinn 2 5-brom-3-metylbenzo[b]tiofen

Til en forsiktig tilbakeløpskokende blanding av 4,47 g polyfosforsyre og 100 ml klorbenzen ble det tilsatt 2,24 g (9,14 mmol) 4-bromfenylmerkaptopropanon porsjonsvis i løpet av 1 t og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 8 dager. Etter avkjøling ble den organiske fasen dekantert fra og residuet ble spaltet med ca. 100 ml H_2O , ble ekstrahert med 2 x 75 ml CH_2Cl_2 , ble tørket ($MgSO_4$) og kombinert med den dekanterte organiske fase. Dette ble fordampet i vakuum under dannelse av 2,096 g brun olje. Destillasjon på en kulerør-apparatur ga 1,83 g (88 %) av tittelforbindelsen som en lys gul væske, Kp 100-110°C/0,35 mbar.

δ (CDCl_3) 2,41 (3 H, s), 7,10 (1 H, s), 7,43 (1 H, dd, $J = 8,5$ og 1,9 Hz), 7,69 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,64 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz).

5 Trinn 3 5-cyano-3-metylbenzo[b]tiofen

Til 0,569 g (6,35 mmol) kopper(I)cyanid ble det tilsatt 1,179 g (5,19 mmol) 5-brom-3-metylbenzo[b]tiofen i 10 ml N-metylpyrrolidinon og blandingen ble omrørt ved 180-190°C i 17 t. Denne ble deretter fordelt mellom 75 ml eter og 75 ml ammoniakkløsning. Eterlaget ble fraskilt, vasket med 2 x 50 ml ammoniakkløsning, ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet i vakuum under dannelse av 0,81 g off-white, fast materiale. Kromatografi på flashsilika og eluering med 10 % etylacetat/petroleumseter ga 0,76 g (85 %) av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale.

δ (CDCl_3) 2,47 (3 H, s), 7,23 (1 H, s), 7,55 (1 H, dd, $J = 8,3$ og 1,5 Hz), 7,93 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,03 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz).

20 Trinn 4 3-metyl-5-(tetrazol-5-yl)-benzo[b]tiofen

Til en løsning av 0,194 g (1,12 mmol) 5-cyano-3-metylbenzo[b]tiofen i 5 ml N-metylpyrrolidinon under nitrogen ble det tilsatt 0,231 g (1,68 mmol) trietylamin-hydroklorid, etterfulgt av 0,234 g (3,59 mmol) natriumazid og blandingen ble ekstrahert med 4 x 50 ml eter. De kombinerte eter-ekstrakter ble tørket (MgSO_4) og fordampet i vakuum under dannelse av 0,78 g av et hvitt, fast materiale. Dette ble kromatografert på flashsilika og eluert med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (vandig) (40:8:1 til 30:8:1), under dannelse av 0,246 g (100 %) av tittelproduktet som et hvitt, fast materiale.

δ (DMSO) 2,46 (3 H, s), 7,41 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,03 (1 H, dd, $J = 8,4$ og 1,5 Hz), 8,36 (1 H, d, $J = 0,9$ Hz). m/z (Cl^- , NH_3) 215 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$, 160.

35 Trinn 5 3-metyl-5-(2-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen og 3-metyl-5-(1-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen

Til en blanding av 0,241 g (1,12 mmol) 3-metyl-5-(tetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen i 5 ml acetonitril ble det tilsatt 0,28 ml (2,01 mmol) trietylamin, deretter 0,486 ml

(7,81 mmol) jodmetan etterfulgt av 3 ml DMF inntil en klar løsning ble dannet. Løsningen ble omrørt over natten under nitrogen før fordampning i vakuum og fordeling av residuet mellom 50 ml vann og 25 ml eter. Det vandige lag ble fraskilt og ekstrahert med 2 x 25 ml eter, de kombinerte eterekstrakter ble tørket (MgSO_4) og fordampet i vakuum under dannelse av 0,241 g gult, fast materiale. Kromatografi på flashsilika, eluering med 25-40 % etylacetat/petroleumseter ga 0,168 g (65 %) av 2-isomeren av tittelproduktet som et hvitt, fast materiale og 0,063 g (24 %) av 1-isomeren av tittelproduktet som et hvitt, fast materiale.

2-isomer δ (CDCl_3) 2,52 (3 H, s), 4,42 (3 H, s), 7,14 (1 H, s), 7,94 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,10 (1 H, dd, $J = 8,4$ og 1,5 Hz), 8,51 (1 H, s). m/z (CI^+ , NH_3) 231 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

1-isomer δ (CDCl_3) 2,50 (3 H, s), 4,22 (3 H, s), 4,22 (3 H, s), 7,23 (1H, s), 7,64 (1 H, dd, $J = 8,3$ og 1,5 Hz), 8,03 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,12 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz). m/z (CI^+ , NH_3) 231 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 202, 172.

Trinn 6

3-cyanometyl-5-(2-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen

Til en tilbakeløpskokende blanding av 0,162 g (0,703 mmol) 3-metyl-5-(2-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen og 10,6 mg benzoylperoksid i 10 ml karbontetraklorid bestrålt med to bordlamper (2 x 60 W), ble det tilsatt 0,126 g (0,707 mmol) N-bromsuccinimid i små porsjoner. Etter at tilsetningen var fullført ble blandingen oppvarmet til tilbakeløpskoking i ytterligere 90 minutter, ble deretter filtrert og filtratet ble fordampet i vakuum under dannelse av en olje/faststoff-blanding. Kromatografi på flashsilika og eluering med diklorometan ga 0,161 g urent 3-brommetyl-5-(2-metyltetrazol-5-yl)-benzo[b]tiofen som en fargeløs olje.

0,145 g urent 3-brommetyl-5-(2-metyl-tetrazol-5-yl)-benzo[b]tiofen i 0,3 ml DMSO ble tilsatt til en blanding av 29,9 mg (0,61 mmol) natriumcyanid i 0,2 ml DMSO og blandingen ble omrørt ved 100°C i 2 t. Etter avkjøling ble blandingen helt over i 10 ml vann og et brunt fast materiale ble filtrert fra, vasket med vann og tørket i en vakuumpistol under dannelse av 73,5 mg. Filtratet ble ekstrahert med 3 x 30 ml

diklormetan og de kombinerte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet i vakuum under dannelsen av 44,7 mg. Dette ble kombinert med det opprinnelige faste materialet og kromatografert på flashsilika og eluert med 20-50 % etylacetat/petroleumseter under dannelsen av 61,5 mg (38 %) av tittelproduktet som et hvitt, fast materiale.

δ (CDCl_3) 3,99 (2 H, s), 4,43 (3 H, s), 7,59 (1 H, s), 8,00 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,19 (1 H, dd, $J = 8,5$ og 1,5 Hz), 8,47 (1 H, s).

10

Trinn 7 3-(2-aminoetyl)-5-(2-metyl-tetrazol-5-yl)benzo[b]-tiofen · oksalat

Til en løsning av 0,434 g (1,70 mmol) 3-cyanometyl-5-(2-metyl-tetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen i 16 ml THF under nitrogen ble det dråpevis tilsatt 5,10 ml (5,10 mmol) 1,0 M boran-tetrahydrofurankompleks i THF, og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 6 t. Etter avkjøling på et isbad ble blandingen tilsatt 22 ml 2 N HCl og ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 1 t. THF ble deretter fjernet i vakuum og residuet ble gjort basisk med 4 ml 50 % natriumhydroksidløsning før den ble ekstrahert med 3 x 75 ml diklormetan. De kombinerte ekstrakter ble tørket (K_2CO_3) og fordampet i vakuum under dannelsen av 0,45 g. Kromatografi på flashsilika og eluering med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (vandig) (60:8:1) ga 0,383 g (87 %) av tittelproduktet som et hvitt, fast materiale. Oksalatsaltet ble fremstilt under anvendelse av oksalsyre i metanol/eter under dannelsen av tittelproduktoksalatet som et hvitt, fast materiale, smp. 204-209°C.

Analyse funnet: C 47,75, H 4,28, N 19,28 %.

30 Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S} \cdot 1,1 \text{ C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C 47,59, H 4,28, N 19,54 %.

δ (DMSO) 3,17-3,21 (4 H, m), 4,46 (3 H, s), 7,72 (1H, s), 8,06 (1 H, dd, $J = 8,4$ og 1,4 Hz), 8,52 (1 H, s). m/z (CI^+ , NH_3) 260 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 230.

35 Eksempel 12

3-(2-aminoetyl)-5-(1-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen · oksalat

Trinn 1 3-cyanometyl-5-(1-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 11, trinn

6, ble 0,666 g (2,89 mmol) 3-metyl-5-(1-metyltetrazol-5-yl)-benzo[b]tiofen omsatt med 0,515 g (2,89 mmol) N-bromsuccinimid og 38,1 mg benzoylperoksid i 30 ml karbontetraklorid.

Reaksjonsblandingen ble fordampet i vakuum og ble kromato-
5 grafert på flashsilika og eluert med 0-3 % metanol/diklormetan under dannelse av 0,532 g urent 3-brom-5-(1-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen.

0,504 g av det urene 3-brom-5-(1-metyltetrazol-5-yl)-benzo[b]tiofen ble omsatt med 97,7 mg (1,99 mmol) natrium-
10 cyanid i 1,5 ml DMSO ved 100°C i 2 t. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt over i 25 ml vann og ble ekstrahert med 6 x 50 ml diklormetan. De kombinerte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet i vakuum under dannelse av 0,37 g.

Kromatografi på flashsilika og eluering med 30-60 % etylacetat/petroleumseter ga 28,0 mg (4 %) av tittelproduktet.

δ (CDCl_3) 4,00 (2 H, s), 4,23 (3 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,73 (1 H, dd), 8,08 (1 H, d), 8,15 (1 H, d).

Trinn 2

20 3-(2-aminoetyl)-5-(1-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen . oksalat

Ved å følge prosedyren beskrevet i eksempel 11, trinn 7, ble 26,1 mg (0,102 mmol) 3-cyanometyl-5-(1-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen i 2 ml THF omsatt med 0,36 ml (0,36 mmol)
25 1,0 M borantetrahydrofurankompleks i THF. Kromatografi på flashsilika og eluering med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (vandig) (60:8:1) ga 17,7 mg (67 %) av tittelproduktet som en fargeløs olje. Oksalatsaltet ble fremstilt under anvendelse av oksalsyre i metanol/eter under dannelse av tittelproduktoksalatet som et
30 hvitt, fast materiale, smp. 206-212°C.

Analyse funnet: C 47,55, H 4,05, N 19,65 %.

Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S} \cdot 1,1 \text{ C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C 47,59, H 4,28, N 19,54 %.

δ (D_2O) 3,32-3,35 (2 H, m), 3,40-3,44 (2 H, m), 4,22 (3 H, s), 7,64 (1H, s), 7,73 (1 H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$), 8,19 (1 H,
35 s), 8,22 (1 H, d, 8,5 Hz).

Eksempel 133-[2-(N,N-dimetylamino)etyl]-5-(2-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]-tiofen · oksalat

Til en blanding av 0,372 g (1,43 mmol) -(2-amino-
 5 etyl)-5-(2-metyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen og 0,136 g
 (2,15 mmol) natriumcyanborhydrid i 3 ml metanol og 0,247 ml
 (4,30 mmol) eddiksyre avkjølt på et isbad, ble det tilsatt
 0,453 ml (5,74 mmol) 38 % w/v formaldehydløsning i 3 ml
 metanol dråpevis i løpet av 5 minutter, og blandingen ble
 10 omrørt ved romtemperatur i 3 t. Etter dette tidsrom ble 30 ml
 mettet kaliumkarbonatløsning tilsatt og blandingen ble ekstra-
 hert med 3 x 50 ml etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble
 fordampet i vakuum under dannelsen av 0,53 g. Kromatografi på
 flashsilika og eluering med 10-30 % metanol/diklormetan ga
 15 0,335 g (81 %) av tittelproduktet som en fargeløs olje.
 Oksalatsaltet ble fremstilt under anvendelse av oksalsyre i
 metanol/eter under dannelsen av tittelproduktoksalatet som et
 hvitt, fast materiale, smp. 214-218°C.

Analyse funnet: C 50,58, H 4,80, N 18,28 %.

20 Beregnet for $C_{14}H_{17}N_5S \cdot C_2H_2O_4$: C 50,92, H 5,07, N 18,56 %.

δ (DMSO) 2,84 (6 H, s), 3,30-3,42 (4 H, m), 4,46
 (3 H, s), 7,69 (1 H, s), 8,06 (1 H, dd, $J = 8,4$ og $1,4$ Hz),
 8,20 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,56 (1 H, s). m/z (CI^+ , NH_3) 228
 ($M+H$) $^+$.

25

Eksempel 14N,N-dimetyl-2-[5-(2-metylimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin · trisoksalat1. 1-(4-nitrofenyl)metyl-2-metylimidazol

30 Natriumhydrid (2,45 g; 61,0 mmol, 60 % dispersjon i
 olje) ble tilsatt til en løsning av 5,0 g (60,9 mmol) 2-metyl-
 imidazol i 100 ml DMF. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur
 i 0,25 t før tilsetning av 13,2 g (61,0 mmol) 4-nitrobenzyl-
 bromid og oppvarming til 110°C i 2 t, etterfulgt av omrøring
 35 ved romtemperatur i 16 t. 200 ml vann og 500 ml etylacetat ble
 tilsatt, den vandige fase ble fraskilt og ekstrahert med 2 x
 500 ml etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble vasket med 3 x
 250 ml vann, ble tørket ($MgSO_4$) og fordampet. Det urene produkt
 ble kromatografert på silikagel og eluert med $CH_2Cl_2/MeOH$ (4 %)

under dannelse av tittelproduktet (1,58 g, 10,5 %);

δ (360 MHz, CDCl_3) 2,34 (3 H, s, Me), 5,16 (2 H, s, CH_2), 6,67 (1 H, d, $J = 1,3$ Hz, Ar-H), 7,03 (1 H, d, $J = 1,3$ Hz, Ar-H), 7,19 (2 H, d, $J = 9,5$ Hz, Ar-H), 8,22 (2 H, d, $J = 9,5$ Hz, Ar-H).

2. N,N-dimetyl-2-[5-(2-metylimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · trisoksalat

Fremstilt fra det foregående 4-nitrobenzylimidazol under anvendelse av den generelle prosedyre som er beskrevet for eksempel 5. Trisoksalatsaltet ble fremstilt, smp. 160-163°C (MeOH/Et₂O); [Funnet: C, 50,57, H 5,25, N 10,60. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot 2,8$ ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$) krever C 50,79, H 5,21, N 10,48 %]; m/e 282 (M^+);

δ (360 MHz, D_2O) 2,65 (3 H, s, Me), 2,92 (6 H, s, NMe_2), 3,25 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 3,50 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 5,42 (2 H, s, CH_2), 7,18 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,31-7,40 (2 H, m, Ar-H), 7,40 (1 H, s, Ar-H), 7,56 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,66 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 15

N,N-dimetyl-2-[5-imidazol-1-ylmetyl-1H-indol-3-yl]etylamin · bisoksalat

Fremstilt fra imidazol og 4-nitrobenzylbromid under anvendelse av prosedyren beskrevet for eksempel 5. Bisoksalatsaltet ble fremstilt, 165-166°C (MeOH/Et₂O); [Funnet: C 53,30, H 5,34, N 12,18. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot 2,05$ ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$) krever C 53,30, H 5,36, N 12,37 %];

δ (360 MHz, D_2O) 2,92 (6 H, s, NMe_2), 3,24 (2 H, t, $J = 7,7$ Hz, CH_2), 3,48 (2 H, t, $J = 7,7$ Hz, CH_2), 5,50 (2 H, s, CH_2), 7,27 (1 H, dd, $J = 1,5$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,37 (1 H, s, Ar-H), 7,45 (1 H, s, Ar-H), 7,49 (1 H, s, Ar-H), 7,56 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,75 (1 H, s, Ar-H), 8,78 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 16

N,N-dimetyl-2-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etylamin · seskioksalat

1. 1-(4-nitrofenyl)-2-metylimidazol

Natriumhydrid (4,87 g, 122,0 mmol, 60 % dispersjon i

olje) ble tilsatt til en løsning av 10 g (122,0 mmol) 2-metyl-
imidazol i 100 ml DMF og ble omrørt ved romtemperatur i
0,25 t. 17,18 g (122,0 mmol) 1-fluor-4-nitrobenzen ble tilsatt
til reaksjonsblandingen og ble omrørt ved romtemperatur i
5 16 t. 150 ml vann og 250 ml etylacetat ble tilsatt, det
vandige lag ble fraskilt og ekstrahert med 3 x 150 ml etyl-
acetat. De kombinerte ekstrakter ble vasket med 3 x 150 ml
vann, ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet under dannelsen av det
ønskede produkt (11,5 g, 47 %);

10 δ (360 MHz, CDCl_3) 2,24 (3 H, s, Me), 7,06 (1 H, d,
J = 1,5 Hz, Ar-H), 7,10 (1 H, d, J = 1,5 Hz, Ar-H), 7,50 (2 H,
d, J = 9,5 Hz, Ar-H), 8,38 (2 H, d, J = 9,5 Hz, Ar-H).

2. N,N-dimetyl-2-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-
15 yl]etylamin · seskioksalat

Fremstilt fra det foregående 4-nitrofenylimidazol
under anvendelse av prosedyren beskrevet for eksempel 5.
Seskioksalatsaltet ble fremstilt, smp. 185-186°C (iPA/MeOH);
[Funnet: C 56,17, H 5,99, N 13,46. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot 1,55 (\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4) \cdot 0,1$
20 EtOH krever C 56,19, H 5,79, N 13,58 %];

δ (360 MHz, D_2O) 2,55 (3 H, s, Me), 2,93 (6 H, s,
NMe₂), 3,26 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 3,51 (2 H, t, J =
7,4 Hz, CH₂), 7,30 (1 H, dd, J = 2,0 og 8,7 Hz, Ar-H), 7,48
(1 H, d, J = 2,1 Hz, Ar-H), 7,51-7,53 (2 H, m, Ar-H), 7,70
25 (1 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,79 (1 H, d, J = 2,0 Hz, Ar-H).

Eksempel 17

N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-
etylamin · succinat · prosedyre B

30 En løsning av 2 g (7,6 mmol, eksempel 5, trinn 3) 1-
(4-hydrazinofenyl)metyl-1,2,4-triazoldihydroklorid og 1,8 g
(11,2 mmol) 4-N,N-dimetylaminobutanaldimetylacetal i 70 ml 4 %
vannig svovelsyre ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i 2 t.
Etter at reaksjonsblandingen var avkjølt til romtemperatur ble
35 200 ml etylacetat tilsatt og den vandige fase ble gjort basisk
med K_2CO_3 . Den vandige fase ble fraskilt og ekstrahert ytter-
ligere med 2 x 150 ml etylacetat. De kombinerte organiske be-
standdeler ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet, og residuet ble
kromatografert på silikagel og eluert med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$

(30:8:1) under dannelse av 610 mg (30 %) av titteltriazolet. Succinatsaltet ble fremstilt ved tilsetning av en løsning av 0,27 g (2,3 mmol) ravsyre i 3 ml metanol til en løsning av 0,61 g (2,3 mmol) av triazolet i 5 ml metanol. Løsningsmidlet
 5 ble fjernet under vakuum og det resulterende produkt ble omkrystallisert fra isopropylalkohol, smp. 118-120°C; [Funnet: C 58,76, H 6,27, N 17,79. $C_{15}H_{19}N_3 \cdot C_4H_6O_4$ krever C 58,90, H 6,50, N 18,08 %].

10 Eksempel 18

N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin · benzoat

Benzoatsaltet av N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin ble fremstilt ved tilsetning
 15 av en løsning av benzosyre i dietyleter til en løsning av den frie base i etanol/dietyleter (1:4). Det utfelte salt ble omkrystallisert fra etanol, smp. 178-180°C; [Funnet: C 67,28, H 6,55, N 17,66. $C_{15}H_{19}N_3 \cdot C_6H_5CO_2$ krever C 67,50, H 6,44, N 17,89 %];

20 1H NMR (360 MHz, D_2O) δ 2,92 (6 H, s, NMe_2), 3,22 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 3,46 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz, CH_2), 5,52 (2 H, s, CH_2), 7,22 (1 H, dd, $J = 1,6$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,36 (1 H, s, Ar-H), 7,44-7,58 (4 H, m, Ar-H), 7,65 (1 H, s, Ar-H), 7,87-7,91 (2 H, m, Ar-H), 8,06 (1 H, s, Ar-H), 8,54 (1 H, s,
 25 Ar-H).

Eksempel 19

N,N-dimetyl-2-[5-(2-etyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin · oksalat

30 Fremstilt som beskrevet for eksempel 3 under anvendelse av etyljodid. Oksalatsaltet ble fremstilt, smp. 140-142°C; (Funnet: C 55,71, H 6,26, N 21,35. $C_{16}H_{22}N_6 \cdot C_2H_2O_4$ krever C 55,66, H 6,23, N 21,64 %);

1H NMR (360 MHz, D_2O) δ 1,54 (3 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_3), 2,91 (6 H, s, NMe_2), 3,21 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 3,47
 35 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 4,34 (2 H, s, CH_2), 4,64 (2 H, q, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3), 7,17 (1 H, dd, $J = 1,5$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,33 (1 H, s, Ar-H), 7,48 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,59 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 20N,N-dimetyl-2-[5-(1-etyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin · oksalat

Fremstilt under anvendelse av prosedyren beskrevet
 5 for eksempel 4 under anvendelse av etyljodid. Oksalatsaltet
 ble fremstilt, smp. 179°C (MeOH/Et₂O); (Funnet: C 55,59,
 H 6,23, N 21,49. C₁₆H₂₂N₆·C₂H₂O₄ krever C 55,66, H 6,23,
 N 21,64 %);

¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 1,32 (3 H, t, J = 7,4 Hz,
 10 CH₃), 2,90 (6 H, s, NMe₂), 3,21 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 3,46
 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 4,38 (2 H, q, J = 7,4 Hz, CH₂), 4,47
 (2 H, s, CH₂), 7,14 (1 H, dd, J = 1,5 og 8,4 Hz, Ar-H), 7,35
 (1 H, s, Ar-H), 7,50 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,53 (1 H, s,
 Ar-H).

15

Eksempel 21N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etylamin · bisoksalat

Fremstilt som beskrevet for eksempel 16 fra 1,2,4-
 20 triazolnatriumderivat og 1-fluor-4-nitrobenzen. Bisoksalat-
 saltet ble fremstilt, smp. 210°C (MeOH/Et₂O); [Funnet: C 50,11,
 H 4,78, N 16,35. C₁₄H₁₇N₅·1,9 (C₂H₂O₄) krever C 50,14, H 4,92, N
 16,43 %];

¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,92 (6 H, s, NMe₂), 3,25
 25 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 3,50 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 7,44
 (1 H, s, Ar-H), 7,47 (1 H, dd, J = 2,0 og 8,7 Hz, Ar-H), 7,63
 (1 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,88 (1 H, d, J = 2,0 Hz, Ar-H),
 8,36 (1 H, s, Ar-H), 9,05 (1 H, s, Ar-H).

30 Eksempel 224-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-N-metylpiperidin · bisoksalatseskihydrat

En løsning av 0,25 g (1,8 mmol) N-metyl-4-(formyl-
 metyl)piperidin og 0,48 g (2,1 mmol) 4-(2-metylimidazolyl)-
 35 fenylhydrazinhydroklorid i 25 ml 4 % H₂SO₄ ble oppvarmet til
 tilbakeløpskoking i 16 t. Blandingen ble avkjølt til rom-
 temperatur, ble gjort basisk med K₂CO₃-løsning og ekstrahert
 med 3 x 75 ml CH₂Cl₂. De kombinerte ekstrakter ble tørket
 (Na₂SO₄) og fordampet og residuet ble renset ved kromatografi

på silikagel og eluering med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ (60:8:1) under dannelse av 0,12 g av tittelforbindelsen. Bisoksalatseskihydratsaltet ble fremstilt, smp. 65-70°C (hygroskopisk);

[Funnet: C 52,97, H 5,51, N 11,07. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4 \cdot 2(\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4) \cdot 1,5 \text{ H}_2\text{O}$

5 krever C 52,69, H 5,83, N 11,17 %];

^1H NMR (360 MHz, D_2O) δ 1,96-2,08 (2 H, m, CH_2), 2,31-2,40 (2 H, m, CH_2), 2,56 (3 H, s, CH_3), 2,95 (3 H, s, CH_3), 3,20-3,27 (3 H, m, CH og CH_2), 3,64-3,68 (2 H, m, CH_2), 7,28 (1 H, dd, $J = 2$ og 8,7 Hz, Ar-H), 7,44 (1 H, s, Ar-H), 7,48
10 (1 H, d, $J = 2$ Hz, Ar-H), 7,53 (1 H, d, $J = 2$ Hz, Ar-H), 7,69 (1 H, d, $J = 8,7$ Hz, Ar-H), 7,81 (1 H, d, $J = 2$ Hz, Ar-H).

Eksempel 23

4-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-N-metylpiperidin

15 · oksalat

En løsning av 0,1 g (0,71 mmol) N-metyl-4-(formylmetyl)piperidin og 0,185 g (0,71 mmol) 4-(1,2,4-triazolylmetyl)fenylhydrazindihydroklorid i 4 % H_2SO_4 ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 2 t. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, ble gjort basisk med K_2CO_3 -løsning og ekstrahert med 2 x
20 100 ml CH_2Cl_2 . Det urene produkt ble kromatografert på silikagel og eluert med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ (40:8:1) under dannelse av 60 mg av tittelforbindelsen. Oksalatsaltet ble fremstilt, smp. 218-220°C; [Funnet: C 58,61, H 6,03, N 17,94. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5 \cdot 1,02$
25 ($\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$) krever C 58,96, H 6,38, N 17,56 %];

^1H NMR (360 MHz, D_2O) δ 1,88-2,02 (2 H, m, CH_2), 2,20-2,34 (2 H, m, CH_2), 2,92 (3 H, s, CH_3), 3,10-3,24 (3 H, m, CH og CH_2), 3,60-3,64 (2 H, m, CH_2), 5,51 (2 H, s, CH_2), 7,21 (1 H, dd, $J = 1,5$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,26 (1 H, s, Ar-H), 7,51
30 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,69 (1 H, s, Ar-H), 8,05 (1 H, s, Ar-H), 8,55 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 24

1H-4-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-piperidin ·

35 bisoksalatdihydrat

1. 4-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-N-benzylpiperidin

Fremstilt fra N-benzyl-4-(formylmetyl)piperidin under anvendelse av prosedyren beskrevet for eksempel 22;

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 1,80-1,94 (2 H, m, CH_2), 1,98-2,06 (2 H, m, CH_2), 2,14-2,24 (2 H, m, CH_2), 2,33 (3 H, s, CH_3), 2,76-2,85 (1 H, m, CH), 3,02-3,08 (2 H, m, CH_2), 3,60 (2 H, s, CH_2), 7,03-7,10 (4 H, m, Ar-H), 7,26-7,38 (5 H, m, Ar-H), 7,41 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz, Ar-H), 7,52 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz, Ar-H), 8,30 (1 H, br s, NH).

2. 1H-4-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-piperidin · bisoksalatdihydrat

Til en løsning av 0,32 g (5,07 mmol) ammoniumformiat og 0,4 g (1,08 mmol) 4-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-N-benzylpiperidin i 40 ml metanol ble tilsatt 0,4 g 10 % Pd/C og blandingen ble omrørt ved 60°C i 3 t. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom celitt og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Residuet ble tatt opp i 30 ml H_2O , ble gjort basisk med NH_3 -løsning og ekstrahert med 3 x 100 ml etylacetat. De kombinerte ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4) og fordampet, og residuet ble kromatografert gjennom silikagel og eluert med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (30:8:1) under dannelse av 0,2 g av det ønskede piperidin. Bisoksalatdihydratsaltet ble fremstilt, smp. 80°C (hygroskopisk); [Funnet: C 50,53, H 5,54, N 10,87. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4 \cdot 2 (\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4) \cdot 2,2 \text{ H}_2\text{O}$ krever C 50,43, H 5,72, N 11,20 %];

^1H NMR (360 MHz, D_2O) δ 1,91-2,03 (2 H, m, CH_2), 2,30-2,34 (2 H, m, CH_2), 2,55 (3 H, s, CH_3), 3,19-3,36 (3 H, m, CH og CH_2), 3,55-3,62 (2 H, m, CH_2), 7,28 (1 H, dd, $J = 1,2$ og 8,6 Hz, Ar-H), 7,44 (1 H, s, Ar-H), 7,47 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz, Ar-H), 7,52 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz, Ar-H), 7,69 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz, Ar-H), 7,82 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz, Ar-H).

30 Eksempel 25

1H-4-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-piperidin · oksalat

Fremstilt fra N-benzyl-4-(formylmetyl)piperidin og 4-(1,2,4-triazolylmetyl)fenylhydrazindihydroklorid under anvendelse av prosedyren beskrevet for eksempel 23 og 24. Oksalatsaltet ble fremstilt, smp. 272°C; [Funnet: C 58,27, H 5,56, N 18,79. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ krever C 58,21, H 5,70, N 18,86 %];

^1H NMR (360 MHz, D_2O) δ 1,86-1,98 (2 H, m, CH_2), 2,24-2,28 (2 H, m, CH_2), 3,15-3,36 (3 H, m, CH og CH_2), 3,52-3,56

(2 H, m, CH₂), 5,51 (2 H, s, CH₂), 7,21 (1 H, dd, J = 1,6 og 8,5 Hz, Ar-H), 7,27 (1 H, s, Ar-H), 7,52 (1 H, d, J = 8,5 Hz, Ar-H), 7,70 (1 H, d, J = 1,6 Hz, Ar-H), 8,09 (1 H, s, Ar-H), 8,60 (1 H, s, Ar-H).

5

Eksempel 26

1H-3-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin · bisoksalat

1. 3-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-N-benzylpyrrolidin

10

Fremstilt fra N-benzyl-3-(formylmetyl)pyrrolidin og 4-(2-metylimidazolyl)fenylhydrazinhydroklorid som beskrevet for eksempel 22;

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 1,98-2,06 (1 H, m, CH av CH₂), 2,34 (3 H, s, CH₃), 2,34-2,44 (2 H, m, 2 av CH av CH₂), 2,71 (1 H, t, J = 7,4 Hz, CH av CH₂), 2,80 (1 H, t, J = 6,9 Hz, CH av CH₂), 3,05 (1 H, t, J = 8,7 Hz, CH av CH₂), 3,61-3,73 (1 H, m, CH), 3,72 (2 H, ABq, J = 13 Hz, CH₂), 6,95-7,14 (4 H, m, Ar-H), 7,22-7,41 (5 H, m, Ar-H), 7,40 (1 H, d, J = 8,5 Hz, Ar-H), 7,66 (1 H, s, Ar-H), 8,30 (1 H, br s NH).

20

2. 1H-3-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin · bisoksalat

Fremstilt fra det foregående N-benzylpyrrolidin under anvendelse av prosedyren beskrevet for eksempel 24. Bisoksalatsaltet ble fremstilt, smp. 210-213°C (metanol/eter); [Funnet: C 53,93, H 5,22, N 12,50. C₁₆H₁₈N₄·2 (C₂H₂O₄) krever C 53,81, H 4,97, N 12,55 %];

¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,91-2,30 (1 H, m, CH av CH₂), 2,55 (3 H, s, CH₃), 2,55-2,60 (1 H, m, CH av CH₂), 3,35-3,64 (3 H, m, CH og CH₂), 3,80-3,90 (2 H, m, CH₂), 7,30 (1H, dd, J = 2 og 8,6 Hz, Ar-H), 7,47 (1 H, d, J = 2 Hz, Ar-H), 7,50 (1 H, s, Ar-H), 7,53 (1 H, d, J = 2 Hz, Ar-H), 7,70 (1 H, d, J = 8,6 Hz, Ar-H), 7,80 (1 H, d, J = 2 Hz, Ar-H).

35

Eksempel 27

N-metyl-3-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin · bisoksalat

Til en avkjølt (0°C), omrørt blanding av 0,12 g

(0,45 mmol) 1H-3-[5-(2-metylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin, 0,136 g (2,3 mmol) eddiksyre og 71 mg (1,1 mmol) NaCNBH₃ i 15 ml metanol ble det dråpevis tilsatt en løsning av formaldehyd (89 mg av en 38 % w/w-løsning i H₂O, 1,1 mmol) i 10 ml metanol. Blandingen ble omrørt ved 0°C i 0,1 t før oppvarming til romtemperatur og omrøring i 1,5 t. 10 ml mettet K₂CO₃-løsning ble tilsatt og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Residuet ble ekstrahert med 3 x 100 ml etylacetat og de kombinerte ekstrakter ble tørket (Na₂SO₄) og fordampet. Det urene produkt ble kromatografert på silikagel og eluert med CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (60:8:1) under dannelse av 0,1 g av tittelproduktet. Bisoksalatsaltet ble fremstilt, smp. 191-194°C (MeOH/Et₂O); [Funnet: C 54,39, H 5,30, N 11,87. C₁₇H₂₀N₄·2 (C₂H₂O₄)·0,2 H₂O krever C 54,36, H 5,30, N 12,07 %];

¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,26-2,45 (1 H, m, CH av CH₂), 2,55 (3 H, s, Me), 2,62-2,75 (1 H, m, CH av CH₂), 3,02 og 3,03 (totalt 3 H, s, Me), 3,23-3,45 (2 H, m, CH₂), 3,60-3,68, 3,77-4,1 og 4,12-4,15 (totalt 3 H, hver m, CH og CH₂), 7,30 (1 H, d, J = 8,9 Hz, Ar-H), 7,48 (1 H, d, J = 2,2 Hz, Ar-H), 7,52 (1 H, s, Ar-H), 7,53 (1 H, d, J = 2,2 Hz, Ar-H), 7,70 (1 H, d, J = 8,9 Hz, Ar-H), 7,78 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 28

1H-4-[5-imidazol-1-yl-1H-indol-3-yl]piperidin · bisoksalat

Fremstilt fra N-benzyl-4-(formylmetyl)piperidin og 4-(imidazolyl)fenylhydrazinhydroklorid under anvendelse av prosedyrene beskrevet for eksempel 22 og 24. Bisoksalatsaltet ble fremstilt, smp. 155-157°C; [Funnet: C 54,32, H 5,50, N 11,66. C₁₆H₁₈N₄·2(C₂H₂O₄)·0,3(Et₂O) krever C 54,33, H 5,38, N 11,96 %];

¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 1,90-2,04 (2 H, m, CH₂), 2,32 (2 H, br d, J = 13 Hz, CH₂), 3,20-3,32 (3 H, m, CH og CH₂), 3,55-3,60 (2 H, m, CH₂), 7,41-7,44 (2 H, m, Ar-H), 7,64 (1 H, s, Ar-H), 7,68 (1 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,85, (1 H, s, Ar-H), 7,92 (1 H, d, J = 2 Hz, Ar-H), 9,06 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 291H-4-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin ·
hemioksalat

Fremstilt fra N-benzyl-4-(formylmetyl)piperidin og 4-
5 (1,2,3-triazolyl)fenylhydrazinhydroklorid under anvendelse av
prosedylene beskrevet for eksempel 22 og 24. Hemioksalatsaltet
ble fremstilt, smp. 278°C (MeOH/Et₂O); [Funnet: C 61,84,
H 6,10, N 22,21. C₁₅H₁₇N₅·0,5(C₂H₂O₄) krever C 61,53, H 5,81,
N 22,42 %];

10 ¹H NMR (360 MHz, D₆-DMSO) δ 1,66-1,82 (2 H, m, CH₂),
1,98-2,06 (2 H, m, CH₂), 2,83-2,89 (2 H, m, CH₂), 2,98-3,08
(1 H, m, CH), 3,21 (2 H, br d, J = 12,5 Hz, CH₂), 7,28 (1 H, s,
Ar-H), 7,51-7,56 (2 H, m, Ar-H), 7,93 (1 H, s, Ar-H), 8,05
(1 H, s, Ar-H), 8,73 (1 H, s, Ar-H).

15

Eksempel 30N-metyl-4-[5-imidazol-1-yl-1H-indol-3-yl]piperidin ·
seskioksalat

Fremstilt fra N-metyl-4-(formylmetyl)piperidin og 4-
20 (imidazolyl)fenylhydrazinhydroklorid som beskrevet for
eksempel 22. Seskioksalatsaltet ble fremstilt, smp. 217°C;
[Funnet: C 57,41, H 5,83, N 13,30. C₁₇H₂₀N₄·1,5 (C₂H₂O₄)·0,14
(CH₃OH) krever C 57,61, H 5,66, N 13,34 %];

25 ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 1,94-2,06 (2 H, m, CH₂), 2,34-
2,38 (2 H, m, CH₂), 2,94 (3 H, s, CH₃), 3,20-3,27 (3 H, m, CH
og CH₂), 3,63-3,67 (2 H, m, CH₂), 7,40-7,43 (2 H, m, Ar-H),
7,64 (1 H, s, Ar-H), 7,68 (1 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,84
(1 H, s, Ar-H), 7,90 (1 H, d, J = 1,3 Hz, Ar-H), 9,07 (1 H, s,
Ar-H).

30

Eksempel 31N-metyl-4-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin ·
hemioksalat

Fremstilt fra N-metyl-4-(formylmetyl)piperidin og 4-
35 (1,2,3-triazolyl)fenylhydrazinhydroklorid som beskrevet for
eksempel 22. Hemioksalatsaltet ble fremstilt, smp. 251-254°C
(MeOH/Et₂O); [Funnet: C 62,21, H 6,49, N 21,21. C₁₆H₁₉N₅·0,5
(C₂H₂O₄)·0,1 H₂O krever C 62,22, H 6,20, N 21,34 %];

¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 1,69-2,01 (2 H, m, CH₂), 2,25-

2,31 (2 H, m, CH₂), 2,94 (3 H, s, CH₃), 3,04-3,20 (3 H, m, CH og CH₂), 3,61-3,65 (2 H, m, CH₂), 7,32 (1 H, s, Ar-H), 7,44 (1 H, dd, J = 1,9 og 8,7 Hz, Ar-H), 7,58 (1 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,86 (1 H, d, J = 1,8 Hz, Ar-H), 7,94 (1 H, s, Ar-H),
 5 8,29 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 32

N-metyl-3-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidin · oksalat

10 Fremstilt fra N-benzyl-3-(formylmetyl)pyrrolidin og 4-(1,2,3-triazolyl)fenylhydrazinhydroklorid som beskrevet for eksempel 26 og 27. Oksalatsaltet ble fremstilt, smp. 154-156°C (MeOH/Et₂O); [Funnet: C 57,06, H 5,39, N 19,43. C₁₅H₁₇N₅·C₂H₂O₄ krever C 57,14, H 5,36, N 19,60 %];

15 ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,23-2,38 (1 H, m, CH av CH₂), 2,55-2,69 (1 H, m, CH av CH₂), 3,01 (3 H, s, Me), 3,13-3,42 og 3,55-3,60 (totalt 2 H, hver m, CH₂), 3,70-4,09 (3 H, m, CH og CH₂), 7,39 (1 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,42-7,46 (1 H, m, Ar-H), 7,58 (1 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,62 (1 H, s, Ar-H), 7,93
 20 (1H, s, Ar-H), 8,30 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 33

N-metyl-3-[5-(2-metylimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-pyrrolidin · bisoksalat

25 Fremstilt fra N-benzyl-3-(formylmetyl)pyrrolidin og 4-(2-(metyl)imidazol-1-ylmetyl)fenylhydrazinhydroklorid som beskrevet for eksempel 26 og 27. Bisoksalatsaltet ble fremstilt, smp. 152-153°C; [Funnet: C 55,41, H 5,51, N 11,61. C₁₈H₂₂N₄·2(C₂H₂O₄) krever C 55,69, H 5,52, N 11,81 %];

30 ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,22-2,46 (1 H, m, CH av CH₂), 2,58-2,76 (1 H, m, CH av CH₂), 2,65 (3 H, s, Me), 3,02 og 3,03 (totalt 3 H, s, Me), 3,21-3,44, 3,60-3,67, 3,75-3,95 og 4,09-4,14 (totalt 5 H, hver m, CH og 2 av CH₂), 5,42 (2 H, s, CH₂), 7,17-7,19 (1 H, m, Ar-H), 7,32 (2 H, s, Ar-H), 7,39 (1 H, d,
 35 J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,56 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,67 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 34N-metyl-3-[5-imidazol-1-yl-1H-indol-3-yl]pyrrolidin · bisoksalat

Fremstilt fra N-benzyl-3-(formylmetyl)pyrrolidin og
 5 4-(imidazolyl)fenylhydrazinhydroklorid under anvendelse av
 prosedyrene beskrevet for eksempel 26 og 27. Bisoksalatsaltet
 ble fremstilt, smp. 173-175°C (MeOH/Et₂O); [Funnet: C 53,94,
 H 5,07, N 12,51. C₁₆H₁₈N₄·2(C₂H₂O₄) krever C 53,81, H 4,97,
 N 12,55 %];

10 ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,26-2,45 og 2,60-2,78 (hver
 1 H, hver m, CH₂), 3,02 og 3,03 (totalt 3 H, hver s, Me), 3,23-
 3,45, 3,61-3,66, 3,78-3,95 og 4,11-4,16 (totalt 5 H, hver m, 2
 av CH₂ og CH), 7,42 og 7,45 (totalt 1 H, hver s, Ar-H), 7,49
 (1 H, d, J = 9,2 Hz, Ar-H), 7,65 (1 H, s, Ar-H), 7,69 (1 H, d,
 15 J = 9,2 Hz, Ar-H), 7,86-7,89 (2 H, m, Ar-H), 9,09 (1 H, s, Ar-
 H).

Eksempel 35N-metyl-3-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-
 20 pyrrolidin · seskioksalat · hemihydrat

Fremstilt fra N-benzyl-3-(formylmetyl)pyrrolidin og
 4-(1,2,4-triazolylmetyl)fenylhydrazindihydroklorid som be-
 skrevet for eksempel 26 og 27. Seskioksalathemihydratsaltet
 ble fremstilt, smp. 59-61°C (isopropylalkohol/Et₂O); [Funnet: C
 25 55,10, H 5,79, N 16,99. C₁₆H₁₉N₅·1,3 (C₂H₂O₄)·0,4 H₂O krever
 C 55,08, H 5,57, N 17,27 %];

¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,20-2,42 og 2,54-2,72 (hver
 1 H, hver m, CH₂), 3,00 og 3,02 (totalt 3 H, hver s, Me), 3,16-
 3,42, 3,56-3,62, 3,72-3,76, 3,82-3,94 og 3,98-4,10 (totalt
 30 5 H, hver m, 2 av CH₂ og CH), 5,52 (2 H, s, CH₂), 7,22-7,24
 (totalt 1 H, hver s, Ar-H), 7,34 (1 H, d, J = 8,6 Hz, Ar-H),
 7,52 (1 H, d, J = 8,6 Hz, Ar-H), 7,66 (1 H, s, Ar-H), 8,06 (1
 H, s, Ar-H), 8,58 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 36N-metyl-3-[5-imidazol-1-ylmetyl-1H-indol-3-yl]pyrrolidin ·
 oksalat · hemihydrat

Fremstilt fra N-benzyl-3-(formylmetyl)pyrrolidin og
 4-(imidazol-1-ylmetyl)fenylhydrazinhydroklorid som beskrevet

for eksempel 26 og 27. Oksalathemihydratsaltet ble fremstilt, smp. 101-104°C (isopropylalkohol/Et₂O); [Funnet: C 59,51, H 6,35, N 14,54. C₁₇H₂₀N₄·C₂H₂O₄·0,6 H₂O·0,1 (¹PrOH) krever C 59,86, H 6,25, N 14,47 %];

¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,26-2,42 (1 H, m, CH av CH₂), 2,60-2,74 (1 H, m, CH av CH₂), 3,03 (3 H, s, Me), 3,16-4,12 (5 H, br m, 2 av CH₂ og CH), 5,45 (3 H, s, Me), 7,27 (1 H, dd, J = 1,6 og 8,5 Hz, Ar-H), 7,31 (1 H, s, Ar-H), 7,38-7,40 (2 H, m, Ar-H), 7,58 (1 H, d, J = 8,5 Hz, Ar-H), 7,70 (1 H, s, Ar-H), 8,39 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 37

N,N-dimetyl-2-[5-(2-aminoimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]etylamin · bisoksalat

Fremstilt fra 2-aminoimidazol og 4-fluornitrobenzen som beskrevet i eksempel 16. For å forhindre reaksjon av aminoimidazolet med natriumnitritt under diazoteringsbetingelsene ble aminogruppen beskyttet som acetamid med Ac₂O/AcOH før hydrogenering og hydrazindannelse. Fischerreaksjon av 4-[2-(metylkarbonylamino)imidazol-1-yl]fenylhydrazin med N,N-dimetylaminobutanaldimetylacetal ga tittelproduktet. Bisoksalatsaltet ble fremstilt, smp. 199-200°C (MeOH/Et₂O); [Funnet: C 50,35, H, 5,06, N 15,05. C₁₅H₁₉N₅·2,1 (C₂H₂O₄) krever C 50,31, H 5,10, N 15,28 %];

¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,91 (6 H, s, N(Me)₂), 3,27 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 3,50 (2 H, t, J = 7,4 Hz, CH₂), 6,97 (2 H, s, Ar-H), 7,29 (1 H, dd, J = 1,8 og 8,7 Hz, Ar-H), 7,48 (1 H, s, Ar-H), 7,67 (1 H, d, J = 8,7 Hz, Ar-H), 7,78 (1 H, d, J = 1,8 Hz, Ar-H).

Eksempel 38

N,N-dimetyl-2-[5-(2-aminoimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin · seskioksalat

1. 4-cyanofenylhydrazin · hydroklorid

Til en avkjølt (-15°C) og omrørt suspensjon av 50 g (423 mmol) 4-aminobenzonitril i 550 ml konsentrert saltsyre ble det dråpevis tilsatt en løsning av 31,5 g (457 mmol) natriumnitritt i 200 ml vann i en slik hastighet at temperaturen ble opprettholdt under -10°C. Etter at tilsetningen var

fullført ble reaksjonsblandingen raskt filtrert for å fjerne faste bestanddeler, og filtratet ble porsjonsvis tilsatt til en avkjølt (-20°C) og omrørt løsning av 477 g (2,1 mol) tinn-(II)kloriddihydrat i 370 ml konsentrert saltsyre i en slik hastighet at temperaturen ble opprettholdt under -10°C . Etter ytterligere 15 minutter ved -10 til 0°C ble det hvite bunnfall oppsamlet ved filtrering, vasket med 4 x 250 ml dietyleter og ble tørket under dannelsen av 56 g (78 %) av tittelforbindelsen; smp. $235-237^{\circ}\text{C}$ (etanol-vann 1:1);

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,50 (3 H, br s, $-\text{N}^+\text{H}_3$), 9,10 (1 H, br s, $-\text{NH}-$), 7,71 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar-H), 7,03 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar-H);
 m/z (CI) 132 (M^+-1).

2. 2-[5-cyano-1H-indol-3-yl]etylamin · hydroklorid

Til en omrørt suspensjon av 50 g 4-cyanofenylhydrazin i en blanding av etanol og vann (5:1; 2 l) ble det tilsatt 45 g 4-klorbutanaldimetylacetal og den resulterende blanding ble kokt under tilbakeløpskjøling i 18 t. Løsningsmidlene ble fjernet under vakuum og residuet ble destillert azeotropt med toluen under dannelsen av et brunt, fast materiale. Krystallisering av dette urene materialet fra 150 ml metanol ga 23 g (35 %) av tittelforbindelsen som et gult, fast materiale; smp. $270-274^{\circ}\text{C}$;

^1H NMR (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,60 (1 H, br s, indol N-H), 8,17 (1 H, d, $J = 1,1$ Hz, Ar-H), 7,97 (3 H, br s, $-\text{N}^+\text{H}_3$), 7,54 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz, Ar-H), 7,46 (1 H, s, Ar-H), 7,44 (1 H, dd, $J = 8,5$ og $1,1$ Hz, Ar-H), 3,05 (4 H, br s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$);

m/z (CI) 184 (M^+-1).

3. N-tert.-butyloksykarbonyl-2-[5-cyano-1H-indol-3-yl]-etylamin

Tittelforbindelsen ble fremstilt i 58 % utbytte fra det foregående tryptamin under anvendelse av de betingelser som er beskrevet for eksempel 1 (trinn 4); hvitt, fast materiale; smp. $132-134^{\circ}\text{C}$ (heksan-etylacetat);

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (1 H, br s, indol N-H), 7,93 (1 H, s, Ar-H), 7,41 (2 H, s, Ar-H), 7,12 (1 H, d,

$J = 2,2$ Hz, Ar-H), 4,71 (1 H, br s, -NH-), 3,44 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz, -CH₂NH-), 2,94 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz, Ar-CH₂-), 1,45 (9 H, s, t-Bu);

m/z (CI) 286 ($M^+ + 1$).

5

4. N-tert.-butyloksykarbonyl-2-[5-aminometyl-1H-indol-3-yl]etylamin

En løsning av 11,3 g av produktet fra det foregående trinn i en blanding av 750 ml absolutt etanol og 22 ml kloroform ble hydrogenert ved 3,5 kg/cm² over 1 g platina(IV)oksid i 28 t. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering og løsningsmidlene ble fjernet under vakuum. Flashkromatografi av residuet (silikagel, diklormetan-metanol-ammoniakk 90:10:1) ga 9,5 g (82 %) av tittelforbindelsen som et hvitt, fast materiale; 15 smp. 147-149°C;

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (1 H, br s, indol N-H), 7,52 (1 H, s, Ar-H), 7,33 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,16 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,03 (1 H, s, Ar-H), 4,61 (1H, br s, -NHBOC), 3,96 (2 H, s, Ar-CH₂NH₂), 3,45 (2 H, br q, -CH₂NHBOC), 2,95 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz, Ar-CH₂-), 1,43 (9 H, s, t-Bu);

m/z (CI) 288 ($M^+ - 1$).

5. N-tert.-butyloksykarbonyl-2-[5-dimetylaminometyl-1H-indol-3-yl]etylamin

25

Tittelforbindelsen ble fremstilt i 71 % utbytte fra produktet fra det foregående trinn under anvendelse av de betingelser som er beskrevet for eksempel 3 (trinn 3); fargeløs, tykk olje;

30 ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (1 H, br s, indol N-H), 7,50 (1 H, s, Ar-H), 7,31 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz, Ar-H), 7,16 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz, Ar-H), 7,02 (1 H, s, Ar-H), 4,61 (1 H, br s, -NH-), 3,54 (2 H, s, Ar-CH₂N-), 3,45 (2 H, q, $J = 6,2$ Hz, -CH₂NH-), 2,94 (2 H, t, $J = 6,2$ Hz, Ar-CH₂-), 2,27 35 (6 H, s, -NMe₂), 1,43 (9 H, s, t-Bu).

6. N-tert.-butyloksykarbonyl-2-[5-trimetylammoniummetyl-1H-indol-3-yl]etylamin · jodid

En løsning av 2,9 g av produktet fra trinn 5 i en

blanding av 170 ml vannfri dietyleter og 36 ml jodmetan fikk stå ved romtemperatur i 16 timer i mørket. Det hvite, faste materialet ble oppsamlet ved filtrering, ble vasket med dietyleter og tørket over fosforpentoksid ved 50°C under vakuum
 5 under dannelse av 4,2 g (100 %) av tittelforbindelsen; smp. 199-202°C (spaltning);

^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (1 H, br s, indol N-H), 7,69 (1 H, s, Ar-H), 7,44 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz, Ar-H), 7,26 (1 H, s, Ar-H), 7,19 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz, Ar-H), 6,89
 10 (1 H, br t, -NH-), 4,57 (2 H, s, Ar-CH₂N-), 3,23 (2 H, q, $J = 7,6$ Hz, -CH₂NH-), 3,01 (9 H, s, -N⁺Me₃), 2,83 (2 H, t, $J = 7,6$ Hz, Ar-CH₂-), 1,37 (9 H, s, t-Bu);

m/z (FAB) 332. (Funnet: C 49,30, H 6,55, N 8,79. C₁₉H₃₀IN₃O₂ krever: C 49,68, H 6,58, N 9,15 %).

15

7. N-tert.-butyloksykarbonyl-2-[5-(2-nitroimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin

Natriumhydrid (0,6 g av en 60 % dispersjon i olje) ble tilsatt til en omrørt løsning av 1,61 g (14,2 mmol) 2-
 20 nitroimidazol i 65 ml DMF ved romtemperatur. Etter 0,5 t ble en løsning av 3,26 g (7,1 mmol) av det foregående metjodid i 40 ml DMF tilsatt og blandingen ble kokt under tilbakeløpskjøling i 2 t og ble deretter omrørt ved romtemperatur i 18 t. Vandig opparbeidelse etterfulgt av flashkromatografi av det
 25 urene produkt ga 2,6 g av tittelforbindelsen;

^1H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (9 H, s, t-Bu), 2,94 (2 H, t, $J = 7,0$ Hz, CH₂), 3,40-3,48 (2 H, m, CH₂), 5,69 (2 H, s, CH₂), 7,01 (1 H, s, Ar-H), 7,09 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,10 (2 H, s, Ar-H), 7,37 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,54
 30 (1 H, s, Ar-H), 8,12 (1 H, s, indol-NH).

8. 2-[5-(2-nitroimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-etylamin

En løsning av 2,6 g (6,7 mmol) av det foregående
 35 imidazol i 150 ml 90 % HCO₂H ble omrørt ved romtemperatur i 1,25 t. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av MeOH og løsningsmidlene ble fjernet under vakuum. Det urene produkt ble rensset ved flashkromatografi på silikagel og eluering med CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (30:8:1). Produktet (0,73 g) ble erholdt som en

gul olje;

^1H NMR (360 MHz, d_4 -MeOH) δ 2,87-2,94 (4 H, m, 2 av CH_2), 5,71 (2 H, s, CH_2), 7,05 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,11 (1 H, s, Ar-H), 7,12 (1 H, s, Ar-H), 7,35 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,39 (1 H, s, Ar-H), 7,55 (1 H, s, Ar-H).

9. N,N-dimetyl-2-[5-(2-nitroimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin

Fremstilt fra det foregående tryptamin under anvendelse av betingelsene beskrevet for eksempel 3 (trinn 3);

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 2,33 (6 H, s, $\text{N}(\text{Me})_2$), 2,62 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 2,92 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 5,68 (2 H, s, CH_2), 7,00 (1 H, d, $J = 1,0$ Hz, Ar-H), 7,07 (1 H, dd, $J = 1,0$ og 8,2 Hz, Ar-H), 7,09 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H), 7,10 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz, Ar-H), 7,35 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz, Ar-H), 7,53 (1 H, s, Ar-H), 8,19 (1 H, br s, indol-NH).

10. N,N-dimetyl-2-[5-(2-aminoimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · seskioksalat

Tittelforbindelsen ble fremstilt fra produktet fra trinn 9 under anvendelse av betingelsene beskrevet for eksempel 5 (trinn 2). Seskioksalatsaltet ble fremstilt, smp. 211-212°C (MeOH/ Et_2O); [Funnet: C 54,46, H 6,08, N 16,53. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5 \cdot 1,5 (\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4) \cdot 0,06 (\text{MeOH})$ krever C 54,46, H 5,81, N 16,66 %];

^1H NMR (360 MHz, D_2O) δ 2,91 (6 H, s, $\text{N}(\text{Me})_2$), 3,25 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 3,49 (2 H, t, $J = 7,4$ Hz, CH_2), 5,16 (2 H, s, CH_2), 6,77 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz, Ar-H), 6,83 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz, Ar-H), 7,19 (1 H, dd, $J = 1,5$ og 8,5 Hz, Ar-H), 7,39 (1 H, s, Ar-H), 7,56 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz, Ar-H), 7,61 (1 H, s, Ar-H).

Eksempel 39

N-metyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · oksalat

1. N-benzyl-2[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin

Til en løsning av 1,5 g (6,2 mmol) 2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin i 30 ml EtOH ble det

- tilsatt 0,66 g (6,2 mmol) friskt destillert benzaldehyd og løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 21 t. 0,24 g (6,3 mmol) NaBH_4 ble porsjonsvis tilsatt i løpet av 10 min ved romtemperatur og den resulterende blanding ble omrørt i 0,5 t
- 5 før løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Det resulterende residu ble tatt opp i 10 ml vann og ble surgjort med 15 ml 1 N HCl. Blandingen ble deretter gjort basisk med 2 N NaOH og ble ekstrahert med 4 x 50 ml EtOAc. De kombinerte organiske faser ble vasket med 30 ml saltvann, ble tørket og konsentrert.
- 10 Kromatografi av residuet på silikagel og eluering med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (85:15) ga tittelproduktet (1,38 g, 67 %);
- ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 2,94 (4 H, s, 2 av CH_2), 3,80 (2 H, s, CH_2), 5,38 (2 H, s, CH_2), 7,04 (1H, d, $J = 2$ Hz, Ar-H), 7,08 (1 H, dd, $J = 1,5$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,18-7,30
- 15 (5 H, m, Ar-H), 7,32 (1 H, d, $J = 8,4$ Hz, Ar-H), 7,54 (1 H, s, Ar-H), 7,94 (1 H, d, $J = 2$ Hz, Ar-H), 8,17 (1 H, br s, indol-NH).

2. N-benzyl-N-metyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin

20

- Til en omrørt løsning av 1,14 g (3,4 mmol) av det foregående amin i 45 ml vannfri DMF ble det tilsatt 0,89 g (6,4 mmol) K_2CO_3 og 0,46 g (3,7 mmol) dimetylsulfat. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3,5 t før tilsetning av 90 ml
- 25 H_2O og ekstrahering med 2 x 100 ml EtOAc. De kombinerte organiske løsninger ble vasket med 40 ml saltvann, ble tørket og konsentrert. Residuet ble kromatografert på silikagel og eluert med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10) under dannelse av det ønskede produkt (0,69 g);
- 30 ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 2,34 (3 H, s, CH_3), 2,70-2,76 (2 H, m, CH_2), 2,94-3,00 (2 H, m, CH_2), 3,60 (2 H, s, CH_2), 5,38 (2 H, s, CH_2), 7,04 (1 H, d, $J = 2$ Hz, Ar-H), 7,08 (1 H, dd, $J = 2$ og 8,4 Hz, Ar-H), 7,20-7,36 (6 H, m, Ar-H), 7,44 (1 H, s, Ar-H), 7,94 (1 H, s, Ar-H), 7,96 (1 H, s, Ar-H),
- 35 8,18 (1 H, br s, indol-NH).

3. N-metyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · oksalat

En løsning av 0,69 g (2,0 mmol) av det foregående

benzylamin i 100 ml etanol og 2 ml 2 N HCl ble hydrogenert ved 2,1 kg/cm² over 0,6 g 10 % Pd/C i 4 t. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering gjennom hyflo, løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og residuet ble kromatografert på silika-
5 gel og eluert med CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ (40:8:1) under dannelse av tittel-N-metylaminet (0,34 g, 68 %). Oksalatsaltet ble fremstilt og krystallisert fra isopropylalkohol; smp. 149-150°C; [Funnet: C 55,42, H 5,72, N 19,55. C₁₄H₁₇N₅·C₂H₂O₄·0,15 (iPA) krever C 55,72, H 5,75, N 19,76 %];

10 ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ 2,44 (3 H, s, CH₃), 2,87-2,98 (4 H, m, 2 av CH₂), 5,41 (2 H, s, CH₂), 7,05 (1 H, s, Ar-H), 7,09 (1 H, dd, J = 1,6 og 8,4 Hz, Ar-H), 7,31 (1 H, d, J = 8,4 Hz, Ar-H), 7,57 (1 H, s, Ar-H), 7,96 (1 H, s, Ar-H), 7,99 (1 H, s, Ar-H).

15

Eksempel 40

Tablettfremstilling

Tabletter inneholdende 1,0, 2,0, 25,0, 26,0, 50,0 og 100,0 mg av de etterfølgende forbindelser ble fremstilt som
20 illustrert idet etterfølgende:

N,N-dimetyl-2-[5-(2-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · oksalat

N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · benzoat

25 N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,3,4-tetrazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin · succinat

N-metyl-4-[5-imidazol-1-yl-1H-indol-3-yl]piperidin · seskioksalat

30 N-metyl-3-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidin · oksalat

35

Tabell for doser inneholdende fra 1-25 mg av aktiv forbindelse

		Mengde - mg		
5	Aktiv forbindelse	1,0	2,0	25,0
	Mikrokrystallinsk cellulose	49,25	48,75	37,25
	Modifisert mat-maisstivelse	49,25	48,75	37,25
10	Magnesiumstearat	0,50	0,50	0,50

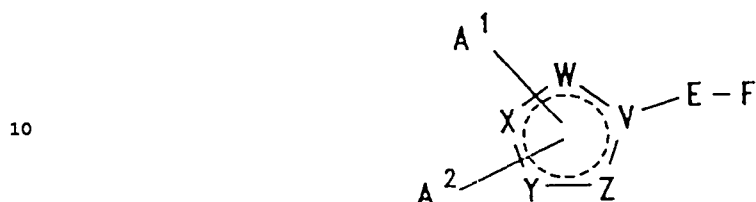
Tabell for doser inneholdende fra 26-100 mg aktiv forbindelse

		Mengde - mg		
15	Aktiv forbindelse	26,0	50,0	100,0
	Mikrokrystallinsk cellulose	52,0	100,0	200,0
20	Modifisert mat-maisstivelse	2,21	4,25	8,5
	Magnesiumstearat	0,39	0,75	1,5

Alt av den aktive forbindelse, cellulosen og en del av maisstivelsen ble blandet og granulert til 10 % maisstivelsespasta. Den resulterende granulering ble siktet, tørket og blandet med resten av maisstivelsen og magnesiumstearatet. Den resulterende granulering ble deretter presset til tabletter inneholdende 1,0 mg, 2,0 mg, 25,0 mg, 26,0 mg, 50,0 mg og 100 mg av den aktive bestanddel pr. tablett.

P a t e n t k r a v

1. Forbindelser,
 5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e h a r f o r m e l I e l l e r
 et farmsøytisk akseptabelt salt derav:



(I)

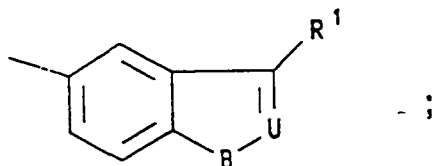
15

hvor den stiplede sirkel, V, W, X, Y, Z, A¹ og A² betegner
 tetrazol, triazol eller imidazol som eventuelt er substituert
 med en C₁-C₄-alkyl-, amino- eller benzylgruppe;

E betegner en binding eller en rettkjedet eller for-
 20 grenet alkylenkjede inneholdende fra 1 til 4 karbonatomer;

F betegner en gruppe av formelen

25



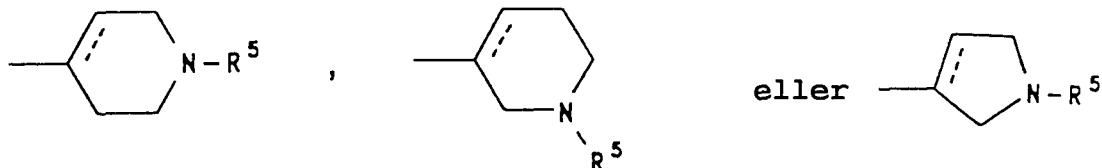
U betegner -CH=;

30

B betegner svovel eller N-R³;

R¹ betegner -CH₂·CHR⁴·NR⁶R⁷ eller en gruppe av formel

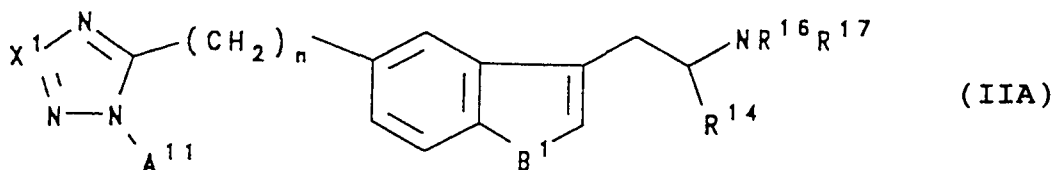
35



hvor den stiplede linje betegner en eventuell kjemisk binding;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^7 betegner uavhengig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

2. Forbindelser ifølge krav 1, karakterisert ved at de har formel IIA og farmasøytisk akseptable salter derav:



15
hvor

X^1 betegner nitrogen eller A^{12} -C;

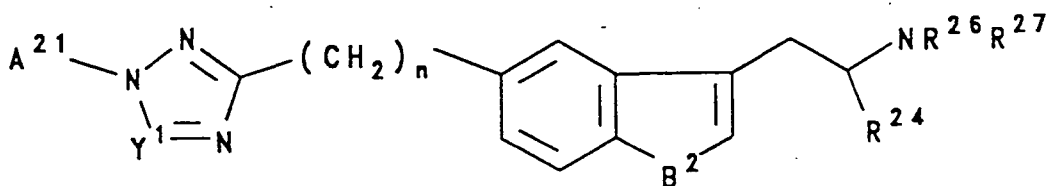
n er null, 1, 2 eller 3;

B^1 betegner svovel eller $N-R^{13}$;

20 A^{11} og A^{12} betegner uavhengig hydrogen, C_{1-4} -alkyl, amino eller benzyl;

R^{13} , R^{14} , R^{16} og R^{17} betegner uavhengig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

25 3. Forbindelser ifølge krav 1, karakterisert ved at de har formel IIB og farmasøytisk akseptable salter derav:



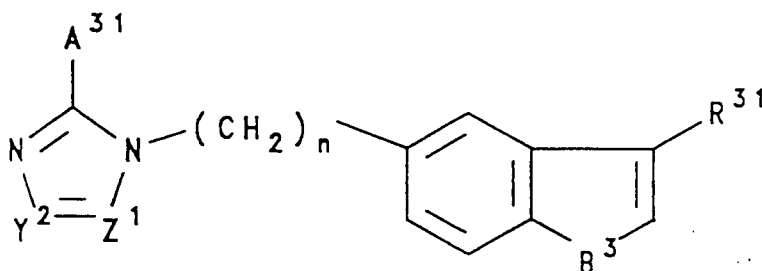
(IIB)

35
hvor

Y^1 betegner nitrogen eller A^{22} -C;

- n er null, 1, 2 eller 3;
 B^2 betegner svovel eller $N-R^{23}$;
 A^{21} betegner uavhengig hydrogen, C_{1-4} -alkyl, amino eller benzyl;
 5 R^{23} , R^{24} , R^{26} og R^{27} betegner uavhengig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

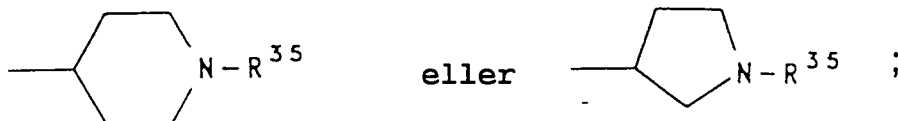
4. Forbindelser ifølge krav 1, karakterisert ved at de har formel IIC og farmasøytisk akseptable salter derav:



(IIC)

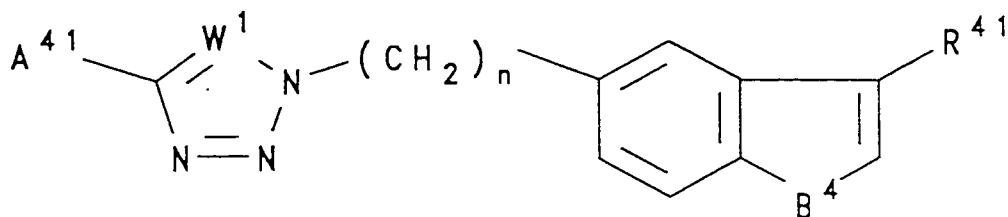
20 hvori

- Y^2 betegner nitrogen eller $A^{32}-C$;
 Z^1 betegner nitrogen eller CH ;
 n er null, 1, 2 eller 3;
 25 B^3 betegner svovel eller $N-R^{33}$;
 A^{31} og A^{32} betegner uavhengig hydrogen, C_{1-4} -alkyl, amino eller benzyl;
 R^{31} betegner $-CH_2 \cdot CHR^{34} \cdot NR^{36}R^{37}$ eller en gruppe av formel



35 R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} og R^{37} betegner uavhengig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

5. Forbindelser ifølge krav 1, karakterisert ved at de har formel IID og farmasøytisk akseptable salter derav:



(I D)

10 hvori

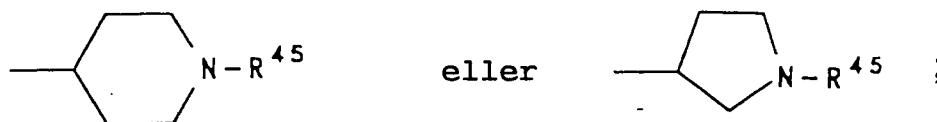
W^1 betegner nitrogen eller C- A^{42} ;

n er null, 1, 2 eller 3;

B^4 betegner svovel eller N- R^{43} ;

15 A^{41} og A^{42} betegner uafhængig hydrogen, C_{1-4} -alkyl, amino eller benzyl;

R^{41} betegner $-CH_2 \cdot CHR^{44} \cdot NR^{46}R^{47}$ eller en gruppe af formel



R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} og R^{47} betegner uafhængig hydrogen eller C_{1-6} -alkyl.

25 6. Forbindelser ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at de er valgt fra:

2-[5-(2-benzyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

30 2-[5-(1-benzyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(1-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

35 N,N-dimetyl-2-[5-(2-metyltetrazol-5-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimetyl-2-[5-(tetrazol-2-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin,

N,N-dimethyl-2-[5-(tetrazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
N,N-dimethyl-2-[5-(1-methyl-1,2,4-triazol-5-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
5 N,N-dimethyl-2-[5-(1-methyl-1,2,4-triazol-3-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
3-(2-aminoethyl)-5-(1-methyltetrazol-5-yl)-benzo[b]-
10 tiofen,
3-(2-aminoethyl)-5-(2-methyltetrazol-5-yl)-benzo[b]-tiofen,
3-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]-5-(2-methyltetrazol-5-yl)benzo[b]tiofen,
15 N,N-dimethyl-2-[5-(2-methylimidazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
N,N-dimethyl-2-[5-(imidazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
N,N-dimethyl-2-[5-(2-methylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
20 N,N-dimethyl-2-[5-(2-ethyltetrazol-5-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
N,N-dimethyl-2-[5-(1-ethyltetrazol-5-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
25 N,N-dimethyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]ethylamin,
1-methyl-4-[5-(2-methylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin,
1-methyl-4-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]piperidin,
30 4-[5-(2-methylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin,
4-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1H-indol-3-yl]piperidin,
3-[5-(2-methylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidin,
35 1-methyl-3-[5-(2-methylimidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]pyrrolidin,
4-[5-(imidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin,
4-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin,
1-methyl-4-[5-(imidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]piperidin,

1-metyl-4-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-
piperidin,

1-metyl-3-[5-(1,2,3-triazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-
pyrrolidin,

5 1-metyl-3-[5-(2-metylimidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-
yl]pyrrolidin,

1-metyl-3-[5-(imidazol-1-yl)-1H-indol-3-yl]-
pyrrolidin,

1-metyl-3-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-
10 yl]pyrrolidin,

1-metyl-3-[5-(imidazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-
pyrrolidin,

N,N-dimetyl-2-[5-(2-aminoimidazol-1-yl)-1H-indol-3-
yl]etylamin,

15 N,N-dimetyl-2-[5-(2-aminoimidazol-1-ylmetyl)-1H-
indol-3-yl]etylamin,

N-metyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-
yl]etylamin,
og salter derav.

20

7. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at denne er N,N-dimetyl-2-
[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin eller et
salt derav.

25

8. Forbindelse ifølge krav 7,
k a r a k t e r i s e r t v e d at saltet er valgt fra
gruppen bestående av oksalat, succinat, benzoat og hydro-
kloridsalter.

30

9. Forbindelse ifølge kravene 7-8,
k a r a k t e r i s e r t v e d at denne er benzoatsaltet
av N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]-
etylamin.

35

10. Farmasøytisk preparat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en for-
bindelse ifølge hvilke som helst av de foregående krav i
assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer eller

eksipiens.

11. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter N,N-
5 dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i assosiasjon med
en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

12. Farmasøytisk preparat ifølge krav 11,
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at det farmasøytisk aksep-
table salt er valgt fra gruppen bestående av oksalat,
succinat, benzoat og hydrokloridsalter.

13. Farmasøytisk preparat ifølge krav 12,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter benzoat-
saltet av N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-
3-yl]etylamin i assosiasjon med en farmasøytisk akseptabel
bærer eller eksipient.

20 14. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilke som helst
av kravene 1 til 7 for fremstilling av et medikament for be-
handling og/eller forhindring av migrene, klasehodepine,
kronisk paroksysmal hemierania, hodepine assosiert med vasku-
lære sykdommer, stresshodepine og pediatrik hodepine for
25 hvilke en selektiv agonist av 5-HT₁-lignende reseptorer er
indikert.

15. Anvendelse ifølge krav 14 av N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-
triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin eller et farmasøyt-
30 isk akseptabelt salt derav for fremstilling av et medikament
for behandling av migrene, klasehodepine, kronisk paroksysmal
hemierania, hodepine assosiert med vaskulære sykdommer,
stresshodepine og pediatrik hodepine.

35 16. Anvendelse ifølge krav 15, hvori det farmasøytisk
akseptable salt er valgt fra gruppen bestående av oksalat,
succinat, benzoat og hydrokloridsalter.

17. Anvendelse ifølge krav 16 av benzoatsaltet av N,N-dimetyl-2-[5-(1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1H-indol-3-yl]etylamin for fremstilling av et medikament for behandling av migrene, klasehodepine, kronisk paroksysmal hemierania, hodepine assosiert med vaskulære sykdommer, stresshodepine og pediatrisk hodepine.

10

15

20

25

30

35