

PATENTSCHRIFT 149 525

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	149 525	(44)	15.07.81	Int. Cl. ³ 3(51) C 07 D 403/06
(21)	AP C 07 D / 219 495	(22)	06.03.80	
(31)	7908123	(32)	07.03.79	(33) GB

-
- (71) siehe (73)
(72) Cross, Peter E., Dr.; Dickinson, Roger P., Dr., GB
(73) Pfizer Corporation, Colon, PA
(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin,
Wallstraße 23/24
-

(54) Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten für die Anwendung als Arzneimittel zur Behandlung von ischämischen Herzerkrankungen, Schlaganfall, Thrombose, Migräne und Gefäßkomplikationen bei Diabetes. Ziel ist die Bereitstellung einer Verbindung, welche die Wirkung der Thromboxansynthetase hemmt und die Aggregation von Blutplättchen verhindert, ohne die gefäßerweiternde Wirkung der Prostacyclinsynthetase oder Cyclooxygenase zu beeinflussen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten:
R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Niederalkyl, R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl u.a., R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Niederalkyl, C₁-C₄-Alkoxy u.a., X eine Gruppe -(CH₂)_n- u.a., worin n 1 bis 3 ist Y COOR⁴, CONHR⁵, CONHCN u.a., R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄-Niederalkyl, R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Niederalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl u.a., sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze und Biovorstufen. - Formel I -

65 Seiten



219495 - 1-

Berlin, den 10.9.1980

AP C.07 D/219 495

57 048 / 11

Verfahren zur Herstellung von Indol-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf Indol-Derivate, insbesondere auf bestimmte 3-(1-Imidazolylalkyl)indole, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung. Solche Verbindungen vermögen die Wirkung des Enzyms Thromboxansynthetase ohne wesentliche Hemmung der Wirkung der Enzyme Prostacyclin-synthetase oder Cyclooxygenase selektiv zu hemmen. Die Verbindungen können so beispielsweise bei der Behandlung von Thrombose, ischämischer Herzerkrankung, Schlaganfall, vorübergehendem ischämischem Anfall, Migräne und Gefäßkomplikationen bei Diabetes brauchbar sein.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Forschungsarbeiten haben ergeben, daß in den meisten Geweben das Hauptprodukt des Arachidonsäurestoffwechsels die beiden instabilen Substanzen Thromboxan A₂ (TxA₂) oder Prostacyclin (PGI₂) sind (Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 1975, 72, 2994, Nature, 1976, 263, 663 Prostaglanins, 1976, 12, 897). In den meisten Fällen sind die Prostaglandine PGE₂, PGF₂ und PGD₂ bei diesem Biosyntheseweg vergleichsweise geringe Nebenprodukte. Das Auffinden von Thromboxan A₂ und Prostacyclin hat das Verhältnis von Gefäßhomöostasen beträchtlich gesteigert, Prostacyclin z. B. ist ein stark gefäßerweiterndes Mittel und hemmt die Blutplättchenaggre-

219 495

²
-1a-

10.9.1980

AP C.07 D/219 495

57 048 / 11

gation, und es ist in dieser letzteren Hinsicht die stärkste endogene Substanz, die bisher aufgefunden wurde. Das Enzym Prostacyclinsynthetase befindet sich in der Endothelschicht der Gefäße und wird durch Endoperoxide zugeführt, die durch Blutplättchen freigesetzt werden, die mit der Gefäßwand in Kontakt kommen. Das so produzierte Prostacyclin ist wichtig zur Verhinderung der Blutplättchenabscheidung an den Gefäßwänden (Prostaglandins, 1976, 12, 685, Science, 1976, 17, Nature, 1978, 273, 765).

Thromboxan A₁ wird durch das Enzym Thromboxansynthetase aufgebaut, das beispielsweise in den Blutplättchen vorkommt. Tromboxan A₂ ist eine stark gefäßverengend wirkende und die Aggregation fördernde Substanz.

Damit stehen seine Wirkungen in direktem Gegensatz zu denen des Prostacyclins. Wenn aus irgendeinem Grunde die Bildung von Prostacyclin durch die Gefäße beeinträchtigt wird, dann werden die durch die Blutplättchen, die mit der Gefäßwand in Berührung kommen, produzierten Endoperoxide in Thromboxan, aber nicht wirksam in Prostacyclin überführt (Lancet, 1977, 18, Prostaglandins, 1978, 13, 3). Eine Änderung des Prostacyclin/Thromboxan-Gleichgewichts zugunsten der letzteren Substanz könnte zu einer Aggregation der Blutkörperchen, Gefäßverkrampfung (Lancet, 1977, 497, Science, 1976, 1135, Amer. J. Cardiology, 1978, 41, 787) und zu erhöhter Suszeptibilität zu Atherothrombose (Lancet (i) 1977, 1216) führen. Bekannt ist auch, daß bei experimenteller Atherosklerose die Prostacyclinbildung unterdrückt und die Tromboxan A₂-Bildung verstärkt ist (Prosta-

219 495 ³
-1b-

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

glandins, 1977, 14, 1025 und 1035). So wurde Thromboxan A₂ als Verursacher mit verschiedenen Anginaformen, Herzinfarkt, plötzlichem Herztod und Schlaganfall in Zusammenhang gebracht (Thromb. Haemostasis, 1977, 38, 132). Untersuchungen an Kaninchen haben gezeigt, daß für diese Zustände typische EKG-Änderungen hervorgerufen wurden, wenn frisch hergestelltes Thromboxan A₂ direkt in das Tierherz injiziert wurde (Biochem. aspects of Prostaglandins and Thromboxanes, N. Kharasch und J. Fried, Academic Press 1977, S. 189). Diese Technik wird als einzigartiges Tiermodell der Herzanfalle von Koronarpatienten angesehen und wurde dazu herangezogen, um zu zeigen, daß die Verabreichung einer Verbindung, von der man annimmt, daß sie den Einflüssen von Thromboxan A₂ entgegenwirkt, die Kaninchen vor den nachteiligen Folgen der Thromboxan A₂-Injektion schützt.

Ein weiterer Bereich, wo ein PGI₂/TxA₂-Ungleichgewicht als beitragender Faktor angesehen wird, ist der der Migräne.

Der Migränekopfschmerz ist mit Änderungen beim intra- und extracerebralen Blutkreislauf verbunden, insbesondere mit einer dem Kopfschmerz vorangehenden Herabsetzung des cerebralen Blutflusses, gefolgt von einer Dilatation in beiden Gefäßbereichen während der Kopfschmerzphase.

Bevor sich der Kopfschmerz entwickelt, sind die Blutgehalte an 5-Hydroxytryptamin erhöht, und dies läßt das Auftreten von in vivo-Aggregation und ein Freisetzen des in den Blutplättchen gespeicherten Amins aus diesen vermuten. Bekanntlich neigen die Blutplättchen von Migränepatienten mehr zur Aggregation als die normaler Personen (J. Clin.

219495

4
-1c-

10.9.1980

AP C 07 C/219 495

57 048 / 11

Pathol, 1971, 24, 250, J. Headache, 1977, 17, 101). Weiter wurde jetzt postuliert, daß nicht nur eine Anomalität der Plättchenfunktion ein Hauptfaktor bei der Pathogenese von Migräneanfällen, sondern tatsächlich deren Grundursache ist (Lancet(i), 1978, 501). So könnte ein Wirkstoff der die Plättchenfunktion selektiv im Sinne einer die Thromboxan A_2 -Bildung hemmenden Funktion bei der Migränetherapie eine erhebliche Wohltat darstellen.

Anomalitäten des Plättchenverhaltens wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus (Metabolism, 1979, 28, 394, Lancet 1978 (i) 235) beschrieben. Diabetes-Patienten sind bekanntlich teilweise empfänglich für Mikrogefäßkomplikationen, Atherosklerose und Thrombose, und Plättchen-Hyperreaktivität ist als Ursache einer solchen Angiopathie vermutet worden.

Plättchen von Diabetikern produzieren erhöhte Mengen an TxB_2 und Malondialdehyd (Symposium "Diabetes and Thrombosis - Implications for Therapy", Leeds U. K., April 1979). Auch wurde gezeigt, daß in Ratten mit experimenteller Diabetes die vaskuläre Prostacyclin-Produktion beeinträchtigt und die TxA_2 -Synthese aus den Plättchen gesteigert ist (IV International Prostaglandin Conference, Washington, D. C., Mai 1979).

So wird das Ungleichgewicht zwischen Prostacyclin und TxA_2 als für die Mikrogefäßkomplikation bei Diabetes verantwortlich angesehen. Ein TxA_2 -Synthetase-Inhibitor könnte daher klinische Brauchbarkeit bei der Vermeidung dieser Gefäßkomplikationen finden.

219495

5
-18-

10.9.1980

AP C. 07 D/219 495

57 048 / 11

Aspirin und die meisten anderen entzündungshemmenden Nichtsteroid-Wirkstoffe hemmen das Enzym Cyclooxygenase. Die Wirkung besteht darin, die Produktion der PGG_2/H_2 -Endperoxide zu drosseln und dadurch sowohl die Prostacyclin- als auch die Thromboxan A_2 -Werte zu senken. Aspirin und ähnliche Wirkstoffe sind auf ihre Schlaganfall und Herzanfall verhindernde Wirkung klinisch untersucht worden (New England and J. Med. 1978, 299, 53, B. M. J., 1978, 1188, Stroke, 1977, 8, 301).

Wenngleich einige ermutigende Ergebnisse mit diesen Wirkstoffen erzielt worden sind, wäre eine Verbindung, die die Thromboxan A_2 -Bildung spezifisch hemmen und dabei die Biosynthese von Prostacyclin unangetastet lassen würde, unter diesen klinischen Bedingungen wertvoller (Lancet, (ii), 1978, 780).

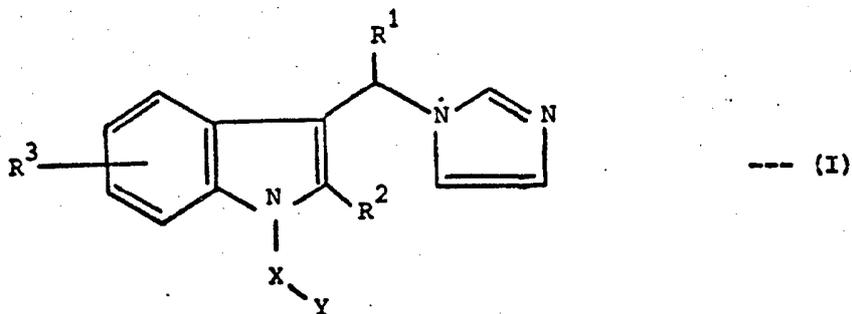
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen, die die Thromboxan A_2 -Bildung spezifisch hemmen und dabei die Biosynthese von Prostacyclin nicht beeinflussen.

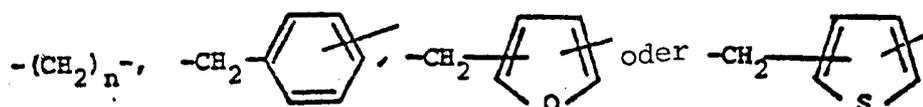
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

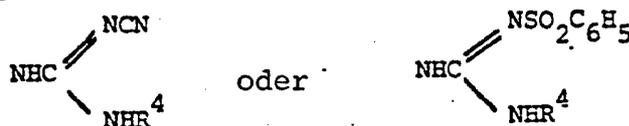
Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt



- worin R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Niederalkyl,
 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder eine Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₄-Niederalkyl, C₁-C₄-Niederalkoxy, Fluor, Chlor oder Brom,
 R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Niederalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Di(C₁-C₄-niederalkyl)amino, Fluor, Chlor oder Brom,
 X eine Gruppe



- worin n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,
 Y COOR⁴, CONHR⁵, CON(C₁-C₄-niederalkyl)₂, CN, 5-Tetrazolyl, CONHCO⁶, CONHCN oder CONHSO₂R⁶, oder, wenn X $-(\text{CH}_2)_n-$ und n 2 oder 3 ist,
 Y NH₂, NHCOR⁶, NHCOO(C₁-C₄-Niederalkyl), NHCONHR⁵, NHSO₂R⁶, OH oder eine Gruppe



- R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄-Niederalkyl,
 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Niederalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl,
 R⁶ C₁-C₄-Niederalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Pyridyl oder eine

Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch C₁-C₄-Niederalkyl, C₁-C₄-Niederalkoxy, Fluor, Chlor oder Brom, ist,

und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen und Biovorstufen.

Die Erfindung bietet auch ein Verfahren zum Hemmen der Wirkung des Enzyms Thromboxansynthetase in einem Tier, den Menschen eingeschlossen, ohne die Wirkung der Enzyme Prostacyclinsynthetase oder Cyclooxygenase wesentlich zu hemmen, wozu dem Tier eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon oder eines Arzneimittels mit einer solchen Verbindung oder deren Salz zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger verabreicht wird.

Die Erfindung führt zu einer Verbindung der Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbarem Salz oder zu einem Arzneimittel mit einer solchen Verbindung oder einem Salz zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger zur Hemmung der Wirkung des Enzyms Thromboxansynthetase bei einem Tier, den Menschen eingeschlossen, ohne die Wirkung der Enzyme Prostacyclinsynthetase oder Cyclooxygenase wesentlich zu hemmen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Arzneimittel mit einer Verbindung der Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbarem Salz zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

Zur Erfindung gehören auch pharmazeutisch annehmbare Biovorstufen und Verbindungen der Formel (I). Für die Zwecke der vorliegenden Beschreibung bedeutet der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbare Biovorstufe" einer Verbindung der Formel (I) eine Verbindung mit einer von den Verbindungen der Formel (I) ver-

schiedenen Strukturformel, die aber nichtsdestoweniger nach Verabreichung an ein Tier oder einen Menschen im Körper des Patienten in eine Verbindung der Formel (I) überführt wird.

Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze mit Säuren, die pharmazeutisch annehmbare Anionen enthalten, z.B. das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat oder Bisulfat, Phosphat oder saure Phosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Lactat, Tartrat, Citrat, Gluconat, Succinat und p-Toluolsulfonat.

Alkyl- und Alkoxygruppen mit 3 oder mehr Kohlenstoffatomen und Alkanoylgruppen mit 4 Kohlenstoffatomen können gerade oder verzweigt sein.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche, in denen R^1 Wasserstoff, R^3 Wasserstoff oder Brom und R^2 Wasserstoff, Isopropyl oder Cyclopropyl sind, insbesondere, bei denen R^1 , R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff sind. Bei einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen ist X $-(CH_2)_n-$, insbesondere $-CH_2-$ oder $-(CH_2)_2-$. Bei einer weiteren bevorzugten Gruppe von Verbindungen ist X eine Benzylgruppe, insbesondere eine 4-substituierte Benzylgruppe.

Bevorzugte Y-Gruppen sind $COOH$, $COOCH_2CH_3$, $CONH_2$, $CONHC_6H_5$, $NHCOC_6H_5$, $NHSO_2C_6H_5$, $NHCONHCH_3$, $NHCONHC_6H_5$ und Tetrazolyl; dabei sind $COOH$ und $CONH_2$ besonders bevorzugt.

Besonders bevorzugte Einzelverbindungen sind z.B.

5-Brom-1-carboxyäthyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol,

1-Carboxyäthyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol,

1-Carboxyäthyl-2-cyclopropyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol,

1-(4-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol,

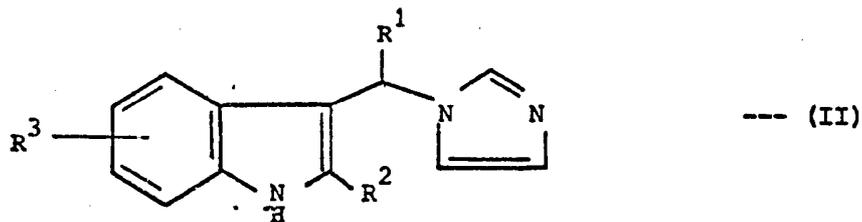
1-Carboxymethyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol,

1-Carbamoyläthyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol und

1-(4-Carbamoylbenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach einer Reihe verschiedener Wege hergestellt werden:

(1) Bei einem erfindungsgemäßen Verfahren können die Verbindungen der Formel (I), in denen R^1 , R^2 , R^3 , X und Y wie zuvor definiert sind, aus einer Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 und R^3 wie zuvor definiert sind, R^3 aber nicht Hydroxyl bedeutet, durch Umsetzen des aus (II) unter Verwendung einer starken Base abgeleiteten Anions mit einem Alkylierungsmittel der Formel



worin Hal Chlor, Brom oder Jod ist, X wie zuvor definiert und Y COOR^4 (worin R^4 C_1 - C_4 -Niederalkyl ist), CONHR^5 (worin R^5 C_1 - C_4 -Niederalkyl oder Phenyl ist), $\text{CON}(\text{C}_1$ - C_4 -Niederalkyl) $_2$, CN oder, wenn X $-(\text{CH}_2)_n-$ und n 2 oder 3 ist, NHCOR^6 (worin R^6 C_1 - C_4 -Niederalkyl oder Phenyl ist) ist, und gegebenenfalls unter Anwendung herkömmlicher chemischer Umwandlungsreaktionen zu den Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden, worin Y wie zuvor definiert ist, aber eine andere Bedeutung hat, als hier für die Verbindung der Formel (III) definiert, und gegebenenfalls durch Umsetzen der Verbindungen der Formel (I), worin R^3 eine C_1 - C_4 -Niederalkoxygruppe ist, mit BBr_3 zu Verbindungen, in denen R^3 Hydroxyl ist, gegebenenfalls unter Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes des Produkts.

Für die Erzeugung des Anions aus (II) geeignete Basen sind

Natriumamid oder ein Alkalimetallhydrid; Natriumhydrid ist dabei eine bevorzugte Base. Die Bromide der Formel (III), in der Hal Brom ist, sind bevorzugte Alkylierungsmittel. Beispiele für geeignete Alkylierungsmittel sind Ester von Bromalkansäuren, z.B. Bromessigsäureäthylester, α -Halogen-toluol-Derivate, z.B. α -Bromtolunitril und Äthyl- α -brom-toluat, und Halogenalkanoylanilin-Derivate, z.B. 3-Chlorpropionanilid.

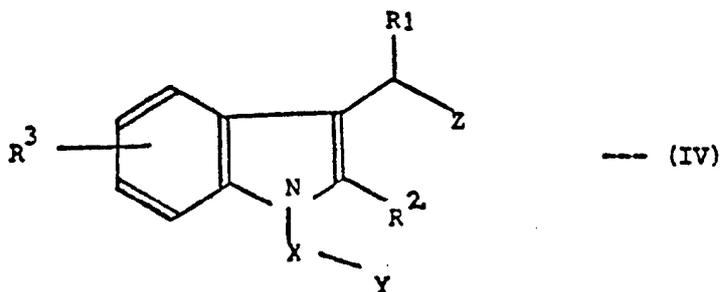
Bei einer typischen Arbeitsweise wird die geeignete Verbindung der Formel (II) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. trockenem Dimethylformamid, gelöst, und dann wird vorsichtig Natriumhydrid zugesetzt. Nach vollständiger Bildung des Anions wird dann das geeignete Alkylierungsmittel zugegeben, und die erhaltene Lösung wird bei Raumtemperatur bis zu 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch kann dann in Wasser gegossen werden, und das erhaltene Gemisch wird mit einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Essigsäureäthylester, extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, um das gewünschte Produkt zu liefern, das, wenn nötig, durch Umkristallisieren oder chromatographisch weiter gereinigt werden kann.

Die Herstellung der Ausgangsmaterialien der Formel (II) ist in der europäischen Patentanmeldung 0003901 (veröffentlicht am 5. 9. 1979) beschrieben.

(2) Verbindungen der Formel (I), worin X $-(CH_2)_2-$ und Y CN ist, können durch Umsetzen einer Verbindung der Formel (II) mit Acrylnitril in Gegenwart einer Base hergestellt werden. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen mit der Verbindung der Formel (II) und Acrylnitril, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Dioxan. Eine starke organische Base, z.B. Benzyltrimethylammoniumhydroxid, wird dann zugesetzt und die erhaltene Lösung erwärmt, z.B. auf 50 bis 60°C für etwa 1 h. Das Produkt wird isoliert und, wenn gewünscht, wie oben

beschrieben, weiter gereinigt.

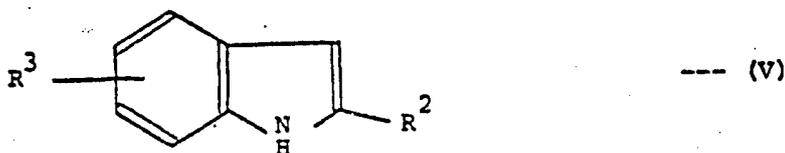
(3) Verbindungen der Formel (I), worin R^1 bis R^3 und X wie zuvor definiert sind, R^3 aber nicht Hydroxyl ist, und Y COOR^4 (worin R^4 C_1 - C_4 -Niederalkyl), CONHR^5 , $\text{CON}(\text{C}_1$ - C_4 -Niederalkyl) $_2$, CN oder, wenn X $-(\text{CH}_2)_n-$ und n 2 oder 3 ist, NHCOR^6 , $\text{NHCOO}(\text{C}_1$ - C_4 -Niederalkyl), NHCONHR^5 oder NHSO_2R^6 (worin R^5 und R^6 jeweils C_1 - C_4 -Niederalkyl oder Phenyl sind) ist, können auch aus einer Verbindung der Formel



worin R^1 bis R^3 , X und Y wie oben definiert sind und Z eine gut austretende Gruppe ist, durch Umsetzen mit Imidazol hergestellt werden. Geeignete austretende Gruppen Z sind $-\text{N}^+(\text{C}_1$ - C_4 -Niederalkyl) $_3-$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ und $\text{OSO}_2(\text{C}_1$ - C_4 -Niederalkyl, $-\text{Phenyl}$ -, $-\text{Tolyl}$ - oder p -Methoxyphenyl)-Gruppen. Z ist bevorzugt eine $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ -Gruppe.

Bei einer typischen Arbeitsweise werden die Verbindung der Formel (IV) und Imidazol zusammen in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Äthanol, bis zu 6 h rückflußgekocht. Die Lösung wird dann eingedampft und das Produkt, wenn gewünscht, gereinigt, z.B. durch Chromatographie und/oder Kristallisation.

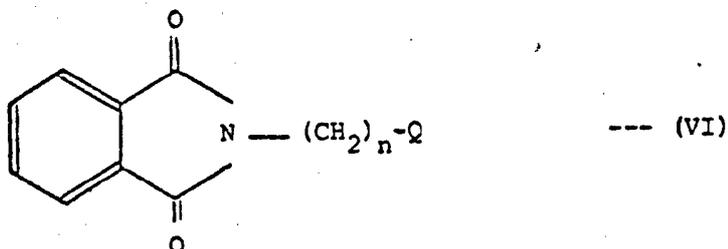
Die Ausgangsmaterialien der Formel (IV) werden aus einer Verbindung der Formel



hergestellt, worin R^2 und R^3 wie oben definiert sind (und R^3 nicht Hydroxyl sein kann), indem zuerst die Gruppe -X-Y nach den Methoden eingeführt wird, wie in den obigen Verfahren (1) oder (2) beschrieben. Auch andere Methoden können angewandt werden, z.B. kann der Substituent, für den -X-Y $-(CH_2)_3COOR^4$ ist, durch Umsetzen mit γ -Butyrolacton bei $200^\circ C$ (vgl. Annalen, 1955, 596, 158) eingeführt werden, worauf in dem Falle, wo R^4 eine C_1 - C_4 -Niederalkylgruppe ist, verestert wird.

Dann wird der Imidazolylalkyl-Substituent in 3-Stellung nach der allgemeinen Arbeitsweise eingeführt, wie sie in der europäischen Patentanmeldung 0003901 beschrieben ist, z.B. durch eine Mannich-Reaktion mit einem Aldehyd R^1CHO in Gegenwart eines Diniederalkylamins, z.B. von Dimethylamin, worauf eine Quaternisierung folgt, z.B. mit Methyljodid, um die Verbindung der Formel (IV) zu erhalten, worin Z $^+N(CH_3)_3$ ist. Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannte Verbindungen oder werden nach analogen Methoden hergestellt.

(4) Verbindungen, in denen X eine Gruppe $-(CH_2)_n-$ ist (worin n 2 oder 3 ist) und Y eine Aminogruppe ist, können aus einer Verbindung der Formel (II), wie oben definiert (mit der Maßgabe, daß R^3 nicht Hydroxyl ist) durch Alkylieren mit einer Verbindung der Formel



worin Q eine austretende Gruppe, z.B. Chlorid, Bromid, Jodid, OSO_2 (Niederalkyl, -Phenyl, -Tolyl oder -p-Methoxyphenyl) ist, hergestellt werden. Jodid oder Methansulfonyl sind be-

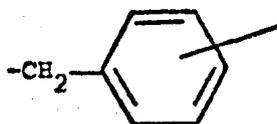
vorzugt austretende Gruppen. Die Umsetzung erfolgt zuerst unter Bildung des Anions der Verbindung der Formel (II) durch Reaktion mit Natriumhydrid, wie zuvor beschrieben, und anschließende Zugabe der Verbindung der Formel (VI). Die Reaktion, die durch Zusatz von Natriumjodid katalysiert werden kann, ist im allgemeinen innerhalb 24 h bei Raumtemperatur beendet. Das Produkt kann dann durch Entfernen des Lösungsmittels isoliert und, wenn gewünscht, vor dem Entfernen der Phthaloylgruppe gereinigt werden, um das freie Amin zu liefern. Die Phthaloylgruppe kann unter Anwendung von Standardtechniken zum Entfernen dieser Gruppe abgespalten werden, z.B. durch Erwärmen einer Lösung des phthaloylgeschützten Produkts mit Hydrazinhydrat unter Rückfluß in Äthanol für mehrere Stunden, und dann wird das freie Amin isoliert und nach herkömmlichen Methoden gereinigt.

(5) Verbindungen der Formel (I), worin R^3 eine Hydroxylgruppe ist, können aus der entsprechenden Verbindung, in der R^3 eine C_1 - C_4 -Niederalkoxygruppe ist, durch Umsetzen mit Bortribromid erhalten werden. Diese Umsetzung erfolgt in herkömmlicher Weise, z.B. durch Zugabe von überschüssigem Bortribromid zu einer Lösung oder Suspension des Alkoxyindols in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Methylenechlorid. Nach mehreren Stunden bei Raumtemperatur wird Methanol zugesetzt, um überschüssiges Reagens zu zerstören, und das Hydroxy-substituierte Produkt wird dann isoliert und nach herkömmlichen Methoden gereinigt, wie zuvor beschrieben.

(6) Natürlich können einige der Gruppen Y durch chemische Umwandlungsreaktionen erhalten werden, und diese Möglichkeiten sind dem Fachmann gut bekannt. So können z.B. Verbindungen der Formel (I), worin Y eine Carboxylgruppe ist, über eine Hydrolyse der entsprechenden Ester erhalten werden, worin Y $COOR^4$ und R^4 eine Niederalkylgruppe ist. Die Säure kann in zahlreiche Derivate überführt werden, z.B. liefert die

Bildung des Säurechlorids oder des Imidazolidis und die anschließende Umsetzung mit Ammoniak die Amide, in denen Y CONH_2 ist. Eine ähnliche Reaktion des Säurechlorids oder Imidazolidis mit einem C_1 - C_4 -Niederalkylamin liefert Verbindungen, in denen Y CONHR^5 und R^5 eine C_1 - C_4 -Niederalkylgruppe ist, oder die Umsetzung mit einem Diniederalkylamin liefert Verbindungen, worin Y $\text{CON}(\text{C}_1$ - C_4 -Niederalkyl) $_2$ ist, oder die Umsetzung mit einem Cycloalkylamin, Anilin oder heterocyclischen Amin liefert Verbindungen, worin Y CONHR^5 und R^5 eine Cycloalkyl-, Phenyl- oder heterocyclische Gruppe ist.

Die Amide, in denen Y CONH_2 ist, können auch durch Hydrolyse der Verbindung der Formel (I), worin Y eine Cyanogruppe ist, z.B. unter Verwendung kalter, konzentrierter Salzsäure im Falle der Alkylnitrile, wo X $(\text{CH}_2)_n$ ist, oder von alkalischem Wasserstoffperoxid im Falle der Arylnitrile, wo X



ist, hergestellt werden. Schärfere alkalische Hydrolyse des Nitrils kann auch angewandt werden, um die entsprechenden Säuren zu liefern, worin Y eine Carboxylgruppe ist, oder andererseits kann der 5-Tetrazolyl-Ring durch Umsetzung des Nitrils mit einem Azid, z.B. Natriumazid, aufgebaut werden.

Verbindungen, in denen Y eine CONHCOR^6 -, $\text{CONHSO}_2\text{R}^6$ - oder CONHCN -Gruppe ist, können durch Behandeln des entsprechenden Säureimidazolidis mit einem geeigneten Carboxamid, Sulfonamid oder Cyanamid bei einer Temperatur zwischen 100 und 150°C erhalten werden. Im Falle der Verbindungen, in denen Y eine $\text{CONHSO}_2\text{R}^6$ - oder NHCN -Gruppe ist, wird das Produkt häufig in der alternativen, tautomeren Hydroxyimino-Form isoliert.

Ähnlich liefert die Acylierung oder Sulfonylierung einer Verbindung der Formel (I), worin Y eine Aminogruppe ist, mit einem C₂-C₅-Niederalkanoylchlorid, C₄-C₇-Cycloalkanoylchlorid, Aroylchlorid, Picoloylchlorid oder C₁-C₄-Niederalkyl- oder Arylsulfonylchlorid die entsprechende Verbindung, worin Y NHCOR⁶ oder NHSO₂R⁶ und R⁶ wie zuvor definiert ist. Ähnlich liefert die Acylierung einer Verbindung der Formel (I), worin Y eine Aminogruppe ist, mit einem C₂-C₅-Niederalkanoyl-, C₄-C₇-Cycloalkanoyl-, Aroyl- oder Picoloyl-imidazolid, aus der entsprechenden Säure durch Umsetzung mit N,N-Carbonyldiimidazol stammend, die entsprechende Verbindung, worin Y NHCOR⁶ und R⁶ wie zuvor definiert ist. Wieder liefert die Reaktion desamins mit Kaliumisocyanat oder einem C₁-C₄-Niederalkyl-, Aryl- oder heterocyclischen Isocyanat Verbindungen, in denen Y NHCONHR⁵ ist. Die letzteren Verbindungen können auch durch aufeinanderfolgende Behandlung desamins mit N,N-Carbonyldiimidazol und Ammoniak oder einem geeigneten Amin hergestellt werden. Die Reaktion desamins mit einem Chlorameisensäureniederalkylester ergibt Verbindungen, in denen Y NHCOO(C₁-C₄-Niederalkyl) ist.

Verbindungen, in denen Y eine Cyanoguanidin- oder Arylsulfonylguanidingruppe ist, können durch aufeinanderfolgende Behandlung einer Verbindung der Formel (I), worin Y eine Aminogruppe ist, mit einem Dialkyliminodithiocarbonat-Derivat der Formel (CH₃S)₂C=NCN oder (CH₃S)₂C=NSO₂Ph und anschließende Zugabe einer Verbindung der Formel R⁴NH₂ hergestellt werden.

Die Hydrolyse der Verbindungen, in denen Y NHCOR⁶ und R⁶ Niederalkyl oder Phenyl ist, kann umgekehrt zur Herstellung der Verbindungen, in denen Y NH₂ ist, herangezogen werden.

Verbindungen, in denen Y Tetrazolyl ist, werden aus dem Cyano-Derivat durch Umsetzen mit Natriumazid und Ammoniumchlorid hergestellt.

219495

16

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

Verbindungen der Formel (I), in denen X $(\text{CH}_2)_n$, n 2 oder 3 und Y OH ist, können durch Reduktion der entsprechenden Verbindung, worin n 1 oder 2, Y COOR^4 und R^4 Niederalkyl ist, unter Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid erhalten werden.

Alle diese Reaktionen sind völlig herkömmlich, und die Methoden und Bedingungen für ihre Durchführung sind dem Fachmann wohl bekannt, ebenso wie weitere Möglichkeiten und Abwandlungen.

Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen können nach herkömmlichen Arbeitsweisen hergestellt werden, z. B. durch Umsetzen der freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Äthanol, mit einer Lösung, die ein Äquivalent der gewünschten Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Äther, enthält. Das Salz scheidet sich im allgemeinen aus der Lösung ab oder wird durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom auf, umfaßt die Erfindung auch die racemischen Gemische und die getrennten D- und L-optisch aktiven isomeren Formen. Solche Formen sollten nach herkömmlichen Methoden erhältlich sein, z. B. durch fraktionierte Kristallisation eines Salzes mit einer geeigneten, optisch aktiven Säure, z. B. Weinsäure.

219495

-

17
15a-

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

Die Verbindungen der Formel (I) haben sich als die Wirkung des Enzyms Thromboxansynthetase selektiv hemmend erwiesen, ohne die Wirkung der Enzyme Prostacyclinsynthetase oder Cyclooxygenase wesentlich zu beeinflussen. So sind die Verbindungen von Wert bei der Behandlung einer Reihe von klinischen Zuständen, die sich durch ein Prostacyclin/Thromboxan A₂-Ungleichgewicht auszeichnen. Zu diesen Zuständen können Thrombose, ischämische Hererkrankung, Schlaganfall, vorübergehender ischämischer Anfall, Migräne und die Gefäßkomplikationen der Diabetes gehören.

219495

¹⁸
-16-

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

Der Einfluß der Verbindungen der Formel (I) auf das Enzym Thromboxansynthese und die Enzyme Prostacyclinsynthetase und Cyclooxygenase wurden durch die folgenden in vitro-Enzymtests gemessen:

1. Cyclooxygenase

Schafbock-Samenbläschen-Mikrosomen (Biochemistry, 1971, 10, 2372) werden mit Arachidonsäure (100 μ Mol, 1 min., 22 °C) zur Bildung von PGH₂ inkubiert, und Teilmengen des Reaktionsgemischs werden in einen Strom von Krebs-Bicarbonat bei 37 °C (ein Gemisch von Antagonisten (Nature 1978, 218, 1135) und Indomethacin (Brit. J. Pharmacol., 1972, 45, 451) enthaltend), das einen spiralig geschnittenen Kaninchen-Aortastreifen (Nature, 1969, 223, 29) überfließt, eingespritzt. Das Enzymhemmvermögen einer Verbindung wird durch Vergleich der Zunahmen der durch PGH₂ hervorgerufenen isometrischen Spannung in Abwesenheit der Testverbindung und nach Vorinkubation des Enzyms mit der Testverbindung für 5 min gemessen.

2. Prostacyclin-(PGI₂)-Synthase

Schweineaorta-Mikrosomen (Nature, 1976, 263, 663) werden (30 s, 22 °C) mit PGH₂, wie unter 1) erzeugt, inkubiert und Teilmengen wie unter 1) biogetestet. Die PGI₂-Produktion wird indirekt durch Messen der Abnahme der PGH₂-induzierten Spannung ermittelt (PGI₂ selbst kontrahiert die Aorta nicht). Diese Abnahme kann vollständig unterbunden werden, indem das Enzym mit dem selektiven PGI₂-Synthetase-Inhibitor, 15-Hydroxyarachidonsäure (Prostaglandins, 1976, 12, 715) vorinkubiert wird. Die Testverbindung wird dann mit dem Enzym 5 min vorinkubiert, und die Fähigkeit zur Verhinderung der Herabsetzung der Spannung wird gemessen.

3. Thromboxan A₂ (TxA₂)-Synthetase

Mit Indomethacin vorbehandelte menschliche Blutplättchen-Mikrosomen (Science 1976, 193, 163) werden (2 min, 0°C) mit PGH₂ (wie unter 1) produziert) inkubiert, und Teilmen- gen des Reaktionsgemischs über zwei Kaninchenaorta-Spiralen laufen gelassen, die durch eine Verzögerungsschlange (2 min) getrennt sind. Letztere ist erforderlich, um den selektiven Zerfall des instabileren Thromboxan A₂ zu ermöglichen (Proc. Nat. Acad. Sci., 1975, 72, 2994), wodurch die getrennte Mes- sung erhöhter isometrischer Spannung durch das gebildete TxA₂ und das restliche PGH₂ möglich wird. Die Testverbindung wird mit dem Enzym 5 min vorinkubiert, und ihr Thromboxan- Synthetase-Hemmvermögen wird als Senkung der TxA₂-Komponente der isometrischen Spannung gemessen.

So getestete erfindungsgemäße Verbindungen haben sich als das Enzym Thromboxansynthetase selektiv hemmend erwiesen.

Außer dem Vorstehenden ist ein in vitro-Test zur Messung der Hemmung menschlicher Blutplättchenaggregation beschrieben worden, und dies mag eine klinische Voraussage der anti- thrombotischen Wirksamkeit sein (Lancet (ii), 1974, 1223, J. Exp. Med., 1967, 126, 171). Beide klinisch wirksamen Mit- tel, Aspirin und Sulfinpyrazon, zeigen in vitro Hemmwirkung gegenüber einer Reihe aggregierender Mittel bei diesem Test.

Eine Anzahl von in vivo-Tests in Tieren ist auch zur Ermitt- lung möglicher antithrombotischer Wirkstoffe beschrieben wor- den. Intravenöse Injektion von Arachidonsäure verursacht den Tod von Kaninchen durch das Auslösen einer Verklumpung der Plättchen und Embolisation in den Lungen. Wieder schützen sowohl das klinisch wirksame Aspirin (Agents and Actions, 1977, 1, 481) und Sulfinpyrazon (Pharmacology, 1976, 14, 522) die Kaninchen vor dem letalen Einfluß der Injektion. Auch hat sich gezeigt, daß Sulfinpyrazon die Aggregation

der Plättchen in einer Schlaufe der Unterleibsarteria von Ratten in vivo außerhalb des Körpers verhindert (Thromb. Diathes. Haem., 1973, 30, 138).

Die Verbindungen können oral in Form von Tabletten oder Kapseln mit einer Einheitsdosis der Verbindung zusammen mit Excipientien, wie Maisstärke, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat, Alginsäure, Lactose, Magnesiumstearat, "Primogel" oder Talkum, verabreicht werden. Die Tabletten werden typischerweise durch Granulieren der Bestandteile miteinander und Komprimieren des erhaltenen Gemischs zu Tabletten der gewünschten Größe hergestellt. Kapseln werden typischerweise durch Granulieren der Bestandteile miteinander und Einfüllen in harte Gelatine-Kapseln der geeigneten Größe zur Aufnahme der gewünschten Dosierung hergestellt.

Die Verbindungen können auch parenteral verabreicht werden, z.B. durch intramuskuläre, intravenöse oder subkutane Injektion. Für die parenterale Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wässrigen Lösung verwendet, die andere gelöste Stoffe enthalten kann, wie tonische Mittel und pH-Einsteller. Die Verbindungen können destilliertem Wasser zugesetzt und der pH auf 3 bis 6 mit einer Säure, wie Zitronensäure, Milchsäure oder Salzsäure, eingestellt werden. Es können genügend gelöste Stoffe, wie Dextrose oder Salzlösung, zugesetzt werden, um die Lösung isotonisch zu machen. Die erhaltene Lösung kann dann sterilisiert und in sterile Glasampullen geeigneter Größe zur Aufnahme des gewünschten Lösungsvolumens gefüllt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch durch Infusion einer parenteralen Zusammenstellung, wie oben beschrieben, in eine Vene verabreicht werden.

Für orale Verabreichung an menschliche Patienten wird die tägliche Dosismenge einer erfindungsgemäßen Verbindung 0,1 bis 20 mg/kg pro Tag für einen typischen erwachsenen Patienten (70 kg) betragen. Für parenterale Verabreichung wird die Tages-

dosis einer Verbindung der Formel (I) 0,01 bis 0,5 mg/kg pro Tag für einen typischen erwachsenen Patienten betragen. So werden Tabletten oder Kapseln im allgemeinen 5 bis 150 mg der aktiven Verbindung für eine orale Verabreichung bis zu dreimal täglich enthalten. Dosierungseinheiten für parenterale Verabreichung werden 0,5 bis 35 mg der aktiven Verbindung enthalten. Eine typische Ampulle könnte eine 10 ml-Ampulle mit 5 mg der aktiven Verbindung in 6 bis 10 ml Lösung sein.

Natürlich wird auf jeden Fall der Arzt letztlich die tatsächliche Dosierung bestimmen, die für den Einzelnen die geeignetste ist, und diese wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des Patienten variieren.

Die obigen Dosismengen sind beispielhaft für den Durchschnittspatienten, es mag natürlich aber Einzelfälle geben, wo höhere oder niedrigere Dosisbereiche von Vorteil sind.

Erfindungsgemäße Verbindungen, die unter Anwendung der zuvor beschriebenen Methoden getestet worden sind, haben sich als befähigt erwiesen, das Enzym Thromboxansynthetase selektiv zu hemmen. Die Ergebnisse dieser Tests sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben, die die Molkonzentration einer jeden Verbindung angibt, die eine 50%ige Änderung des Einflusses des jeweiligen Enzyms auf die isometrische Spannung auslöste, d.h., eine 50%ige Hemmung der Wirkung des Enzyms.

Beispiel	molare Konzentration, die 50 % Hemmung auslöst von	
	(1) Thromboxan-synthetase	(3) Prostacyclin-synthetase
1	1.8×10^{-8}	2.4×10^{-5}
4	4.8×10^{-9}	2.2×10^{-6}
7	1.6×10^{-10}	$> 10^{-4}$
10	1.2×10^{-8}	$> 10^{-4}$
11	4.0×10^{-11}	$> 10^{-4}$
13	2.0×10^{-9}	1.0×10^{-4}
14	3.7×10^{-11}	4.0×10^{-5}
20	1.8×10^{-12}	$> 10^{-4}$
23	8.0×10^{-10}	$> 10^{-4}$
24	1.6×10^{-10}	$> 10^{-4}$
25	2.4×10^{-9}	$> 10^{-4}$
27	1.4×10^{-7}	1.0×10^{-4}
28	6.0×10^{-9}	7.0×10^{-5}
38	1.3×10^{-7}	-
42	3.4×10^{-11}	4.5×10^{-5}
46	2.1×10^{-9}	-
47	5.5×10^{-9}	4.0×10^{-5}
48	1.0×10^{-9}	1.0×10^{-4}

219495

23
-21-

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

Die Ergebnisse der Tabelle zeigen, daß alle getesteten Verbindungen eine 50%ige Hemmung des Enzyms Thromboxansynthetase bei einer molaren Konzentration von $1,0 \times 10^{-7}$ oder weniger auslösten, eine 50%ige Hemmung bei Konzentrationen von 10^{-10} oder darunter.

Von den auf Hemmung des Enzyms Prostacyclinsynthetase getesteten Verbindungen löste keine eine 50%ige Hemmung bei einer molaren Konzentration von weniger als dem 450fachen des Wertes aus, bei dem sie eine 50%ige Hemmung des Enzyms Thromboxansynthetase verursachten, d. h., sie waren alle wenigstens 450fach stärker als Inhibitoren der Thromboxansynthetase als der Prostacyclinsynthetase, und viele waren um einen beträchtlich größeren Faktor noch stärker.

Es ist zu erwarten, daß alle erfindungsgemäßen Verbindungen, wenn sie so getestet werden, Ergebnisse innerhalb des Bereiches der bereits getesteten liefern werden.

Ausführungsbeispiel

Die Herstellung der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen ist in den folgenden Beispielen veranschaulicht:

Beispiel 1

1-(2-Cyanoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol-Furmarat

Eine 40%ige Lösung von Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 0,5 ml Methanol wurde zu einer Suspension von 1,97 g

219495

24
-21a-

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

3-(1-Imidazolylmethyl)indol in 25 ml Dioxan mit 2,0 ml Acrylnitril gegeben, um so eine klare Lösung zu liefern. Die Lösung wurde 30 min auf 50 bis 60 °C erwärmt und dann abkühlen und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Sie wurde dann in Wasser gegossen, und das Gemisch wurde mit (3 x 50 ml) Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels ergab (2,50 g) 1-Cyano-äthyl-3-(1-imidazolyl-

methyl)indol als Öl.

Das Öl wurde in einigen wenigen ml Äthanol gelöst, und ein geringer Überschuß einer gesättigten Lösung von Fumarsäure in Äther wurde zugesetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus 2-Butanon/Petroläther (Sdp. 60 bis 80°C) kristallisiert, um 1-(2-Cyanoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol-Fumarat, Schmp. 167 - 169°C, zu ergeben. Analyse, %:
gef.: C 61,93; H 4,99; N 15,14
ber. für $C_{15}H_{14}N_4 \cdot C_4H_4O_4$: C 62,28; H 4,95; N 15,29.

Beispiel 2

1-(2-Cyanoäthyl)-3-[1-(1-imidazolyl)äthyl]indol-Fumarat

Behandeln von 3-[1-(1-Imidazolyl)äthyl]indol mit Acrylnitril nach der Methode des Beispiels 1 lieferte ein Öl, das chromatographisch an Kieselgel gereinigt wurde. Eluieren mit Chloroform lieferte das Produkt als Öl. Ein Teil wurde mit Fumarsäure behandelt, wie in Beispiel 1 beschrieben, und der erhaltene Feststoff wurde aus Äthylacetat umkristallisiert, um 1-(2-Cyanoäthyl)-3-[1-(1-imidazolyl)äthyl]indol-Fumarat, Schmp. 128 - 129°C, zu ergeben.

gef.: C 62,80; H 5,33; N 14,48 %
ber. für $C_{16}H_{16}N_4 \cdot C_4H_4O_4$: C 63,15; H 5,30; N 14,73 %.

Beispiel 3

1-(2-Cyanoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)-5-methoxyindol

Behandeln von 3-(1-Imidazolylmethyl)-5-methoxyindol mit Acrylnitril und Reinigen des Rohprodukts, wie in Beispiel 2 beschrieben, lieferte 1-(2-Cyanoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)-5-methoxyindol, Schmp. 130°C (aus Chloroform/Petroläther, Sdp. 60 bis 80°C).

gef.: C 68,22; H 5,72; N 19,99 %
ber. für $C_{16}H_{16}N_4O$: C 68,55; H 5,72; N 19,99 %.

Weitere 1-(2-Cyanoäthyl)indol-Analoga wurden ähnlich aus den geeigneten 3-(1-Imidazolylmethyl)indolen hergestellt. In allen Fällen wurde das Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Chloroform als Elutionsmittel teilweise gereinigt und ohne weitere Charakterisierung als Ausgangsmaterialien für die Beispiele 12 bis 22 und 28 bis 37 eingesetzt.

Die Herstellung der 3-(1-Imidazolylmethyl)indol-Ausgangsmaterialien ist in der europäischen Patentanmeldung 0003901 beschrieben, ausgenommen für das 5-Chlor-3-(1-imidazolylmethyl)indol, das wie folgt hergestellt wurde:

Eine Lösung von 3,73 g 5-Chlorgramin und 1,22 g Imidazol in 20 ml Xylol wurde 3 h auf Rückfluß erwärmt und dann gekühlt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Toluol, dann mit Petroläther gewaschen und darauf aus einem Gemisch aus Isopropanol und Petroläther (Sdp. 60 bis 80°C) kristallisiert, um (3,50 g) 5-Chlor-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 195 bis 197°C, zu ergeben.

gef.: C 62,48; H 4,31; N 18,09 %
ber. für $C_{12}H_{10}ClN_3$: C 62,20; H 4,35; N 18,14 %.

Beispiel 4

1-(4-Cyanobenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

4,93 g 3-(1-Imidazolylmethyl)indol wurden in 25 ml trockenem N,N-Dimethylformamid gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Natriumhydrid (1,2 g 50%ige Dispersion in Öl) wurde portionsweise unter Rühren zugesetzt, und das Gemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt. Eine Lösung von (4,90 g) α -Brom-p-tolunitril in (10 ml) trockenem N,N-Dimethylformamid wurde unter Rühren über 2 min zugesetzt und das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann in Wasser gegossen. Das Gemisch wurde mit

(3 x 50 ml) Äthylacetat extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels lieferte ein Öl, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Die Säule wurde zuerst mit einem Gemisch aus Chloroform und Petroläther (Sdp. 60 bis 80°C, 1:1) eluiert, um etwas Verunreinigung und Mineralöl zu entfernen, und dann wurde Reinprodukt unter Verwendung eines Chloroform/Methanol-Gemischs (95:5) eluiert. Eindampfen des Eluats lieferte ein Öl (7,25 g), das beim Stehen kristallisierte. Der Feststoff wurde aus Äthylacetat/Petroläther (Sdp. 60 bis 80°C) umkristallisiert, um 1-(4-Cyanobenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 127 - 129°C, zu ergeben.

gef.: C 76,55; H 5,15; N 17,80 %
ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4$: C 76,90; H 5,16; N 17,94 %.

Beispiel 5

1-(2-Cyanobenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Diese Verbindung wurde wie in Beispiel 4 beschrieben unter Verwendung von α -Brom-o-tolunitril anstelle von α -Brom-p-tolunitril hergestellt. Das Produkt hatte einen Schmp. von 135 bis 136,5°C (aus Äthylacetat/Petroläther (Sdp. 60 bis 80°C)).

gef.: C 77,10; H 5,22; N 17,92 %
ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4$: C 76,90; H 5,16; N 17,94 %.

Beispiel 6

1-(3-Cyanobenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol-Fumarat

Diese Verbindung wurde wie in Beispiel 4 unter Verwendung von α -Brom-m-tolunitril anstelle von α -Brom-p-tolunitril hergestellt. Das Fumarat hatte einen Schmp. von 156 - 158°C (aus Isopropanol/Petroläther, Sdp. 60 bis 80°C).

gef.: C 67,01; H 4,70; N 12,95 %
ber. für $C_{20}H_{16}N_4 \cdot C_4H_4O_4$: C 67,28; H 4,71; N 13,08 %.

Beispiel 7

1-(4-Äthoxycarbonylbenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol-Hemi-
fumarat

Diese Verbindung wurde wie in Beispiel 4 beschrieben unter Verwendung von Äthyl(α -brom-p-toluat) anstelle von α -Brom-p-tolunitril hergestellt. Das Hemifumarat hatte einen Schmp. von 120 - 122°C (aus Isopropanol/Petroläther, Sdp. 60 - 80°C).

gef. C 68,61; H 5,37; N 9,76 %
ber. für $C_{22}H_{21}N_3O_2 \cdot 1/2C_4H_4O_4$: C 69,05; H 5,55; N 10,07 %.

Beispiel 8

1-(4-Äthoxycarbonylbenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)-5-methoxy-
indol

Diese Verbindung wurde wie in Beispiel 4 beschrieben unter Verwendung von 3-(1-Imidazolylmethyl)-5-methoxyindol und Äthyl(α -brom-p-toluat) als Ausgangsmaterialien hergestellt. Das Fumarat-Hemihydrat hatte einen Schmp. von 113-114°C.

gef. C 63,10; H 5,29; N 7,82 %
ber. für $C_{23}H_{23}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1/2H_2O$: C 63,02; H 5,48; N 8,16 %.

Beispiel 9

1-(3-Äthoxycarbonylpropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol-
Fumarat

(i) 10 ml Phosphoroxchlorid wurden unter Kühlen einer gerührten Lösung von 100 g 1-(3-Carboxypropyl)indol in 750 ml Äthanol zugetropft. Die Lösung wurde 8 h unter Rückfluß erwärmt und dann eingengt. Der Rückstand wurde destilliert

und lieferte 95,0 g 1-(3-Äthoxycarbonylpropyl)indol, Sdp. 164 - 170°C/2 mm.

(ii) 8,5 g Dimethylamin-Hydrochlorid wurden in 7,9 g 40%iger wässriger Formaldehydlösung gelöst, und die erhaltene Lösung wurde unter Rühren zu 23,1 g 1-(3-Äthoxycarbonylpropyl)indol so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 35°C stieg. Das Gemisch wurde dann 3 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf in eine Lösung von 4,5 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser gegossen. Das Gemisch wurde mit (3 x 150 ml) Äthylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen und (über Na₂SO₄) getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels lieferte ein Öl, das fraktioniert destilliert wurde. Die bei 162 bis 170°/0,1 mm siedende Fraktion wurde aufgefangen und erbrachte 2,8 g 1-(3-Äthoxycarbonylpropyl)-3-dimethyl-aminoäthylindol.

(iii) 1,70 g Methyljodid wurden zu einer Lösung von 2,80 g 1-(3-Äthoxycarbonylpropyl)-3-dimethylaminomethylindol in 100 ml trockenem Äther gegeben. Das Gemisch konnte 18 h bei 0°C stehen und wurde filtriert, um (4,30 g) 3-[1-(3-Äthoxycarbonylpropyl)indolymethyl]trimethylammoniumjodid, Schmp. 154 - 156°C, zu liefern.

gef.: C 50,10; H 6,36; N 6,57 %

ber. für C₁₈H₂₇N₂O₂: C 50,46; H 6,35; N 6,54 %.

(iv) Eine Lösung von 3,30 g 3-[1-(3-Äthoxycarbonylpropyl)indolymethyl]trimethylammoniumjodid und 0,53 g Imidazol in 50 ml Äthanol wurde 6 h unter Rückfluß erwärmt. Die Lösung wurde filtriert und eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Eluieren mit Chloroform lieferte zuerst etwas Verunreinigung, dann Reinprodukt. Einengen der produkthaltigen Fraktionen lieferte (0,35 g) Öl, das in Äther gelöst und mit einem geringen Überschuß einer ätherischen Fumarsäurelösung behandelt wurde. Das feste Produkt wurde ab-

filtriert und aus einem Gemisch aus Äthanol und Äther kristallisiert, um 0,20 g 1-(3-Äthoxycarbonylpropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol-Fumarat, Schmp. 116 bis 118°C, zu ergeben.

gef.: C 61,58; H 5,92; N 9,81 %
ber. für $C_{18}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$: C 61,81; H 5,90; N 9,83 %.

Beispiel 10

1-Äthoxycarbonylmethyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Diese Verbindung wurde wie in Beispiel 4 beschrieben unter Verwendung von Bromessigsäureäthylester anstelle von α -Brom-p-tolunitril hergestellt. Das Produkt hatte einen Schmp. von 123 - 124°C (aus Äthylacetat/Petroläther, Sdp. 60 bis 80°C).

gef.: C 67,51; H 6,03; N 14,68 %
ber. für $C_{16}H_{17}N_3O_2$: C 67,82; H 6,05; N 14,83 %.

Beispiel 11

1-(2-Carboxyäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol-Fumarat-Monohydrat

Ein Gemisch von 1,0 g 1-(2-Cyanoäthyl-3-(1-imidazolylmethyl)-indol und 10 ml 10%iger wässriger Kaliumhydroxidlösung wurde 2 h unter Rückfluß zu einer klaren Lösung erwärmt. Die Lösung wurde mit Essigsäure gerade eben angesäuert und dann eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Eluieren mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (1:1) lieferte zuerst eine geringe Menge Verunreinigung, dann Reinprodukt. Einengen des produkthaltigen Eluats lieferte ein Öl, das im Mindestvolumen Äthanol gelöst wurde. Ein geringer Überschuß einer gesättigten äthanolischen Fumarsäurelösung wurde zugesetzt und das Gemisch mit Äther verdünnt. Der Nie-

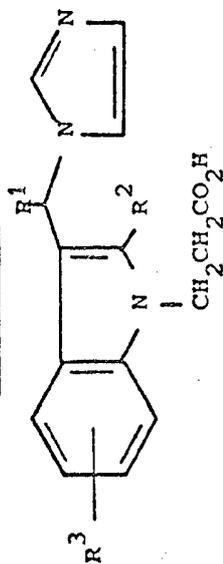
derschlag wurde filtriert und aus Methanol kristallisiert, um 0,45 g 1-(2-Carboxyäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol-Fumarat-Monohydrat, Schmp. 161 - 163°C, zu ergeben.

gef.: C 56,67; H 4,82; N 9,97 %
ber. für $C_{15}H_{15}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$: C 56,57; H 5,25; N 10,42 %.

Beispiele 12 bis 22

Weitere 1-(2-Carboxyäthyl)indol-Analoga, ebenso aus den geeigneten 1-(2-Cyanoäthyl)indolen hergestellt, sind in Tabelle 1 aufgeführt. In manchen Fällen kristallisierte das Rohprodukt nach dem Ansäuern aus, und Chromatographie war nicht nötig. Beispiel 20 wurde durch Lösen in wässrigem Natriumhydroxid, Filtrieren und erneutes Ausfällen des Produkts mit Essigsäure gereinigt.

Tabelle I



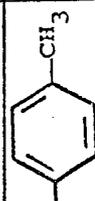
Beispiel	R ¹	R ²	R ³	Schmp. (°C)	Lösungsmittel zum Unkristalli- sieren	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
						C	H	N
12	H	CH ₃	H	195 - 197	Methanol/ Äthyl- acetat	68,22 (67,82)	6,07 6,05	14,96 14,83
13	H	CH(CH ₃) ₂	H	200 - 202	H ₂ O	69,43 (69,49)	6,80 6,85	13,50 13,47
14	H		H	156 - 158	Methanol/ Äther	69,60 (69,88)	6,30 6,9	13,35 13,58
15	H		H	176 - 178	Äthanol/ H ₂ O	73,52 (73,51)	5,83 5,89	11,75 11,69

Tabelle I (Fortsetzung)

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	Schmp. (°C)	Lösungsmittel zum Umkristalli- sieren	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
						C	H	N
16	H	CH ₃	H	196-197	Äthanol	68,22 (67,82)	6,07 6,05	14,96 14,83)
17	H	H	5-CH ₃	178 - 179	Äthanol	67,72 (67,82)	5,98 6,05	14,66 14,83)
18	H	H	5-OCH ₃	189 - 190	Äthanol	63,90 (64,20)	5,79 5,72	13,74 14,04)
19	H	H	5-Cl	188 - 189	Äthanol	58,78 (59,31)	4,73 4,65	13,62 13,84)

Tabelle I (Fortsetzung)

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	Schmp. (°C)	Lösungsmittel zum Umkristallisieren	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
						C	H	N
20	H	H	5-Br	195 - 197	-	51,50 (51,74)	4,07 4,05	12,00 12,07
21	H	H	5-N(CH ₃) ₂					
22	H	H	6-CF ₃	186 - 187	Äthanol	56,06 (56,30)	4,00 4,13	12,27 12,31

Beispiel 23

1-Carboxymethyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol

0,98 g 1-Äthoxycarbonylmethyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol wurden in 10 ml Äthanol gelöst, und eine Lösung von 0,25 g Natriumhydroxid in 2 ml Wasser wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluß erwärmt und dann eingengt. Der Rückstand wurde in 5 ml Wasser gelöst und die Lösung mit Essigsäure gerade eben angesäuert. Die Lösung wurde zur Trockne eingengt und der Rückstand mit wenig Wasser gerührt und das Gemisch filtriert, um 0,65 g 1-Carboxymethyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 218 - 220°C, nach Kristallisieren aus Wasser auf 223 - 224°C erhöht, zu liefern.

gef.: C 65,47; H 5,11; N 16,19 %

ber. für $C_{14}H_{13}N_3O_2$: C 65,87; H 5,13; N 16,46 %.

Beispiel 24

1-(4-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

1,53 g 1-(4-Äthoxycarbonylbenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol wurden in 25 ml Äthanol gelöst, und eine Lösung von 0,2 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser wurde zugesetzt. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluß erwärmt und dann eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, und die Lösung wurde mit Essigsäure gerade eben angesäuert. Es bildete sich ein harzartiger Niederschlag, der beim Kratzen fest wurde.

Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert, um 0,76 g 1-(4-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 234 - 235°C, zu ergeben.

gef.: C 72,32; H 4,96; N 12,67 %

ber. für $C_{20}H_{17}N_3O_2$: C 72,49; H 5,17; N 12,68 %.

Beispiel 25

1-(3-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

1,0 g 1-(3-Cyanobenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol wurde in 5 ml Äthanol gelöst, und eine Lösung von 0,5 g Kaliumhydroxid in 5 ml Wasser wurde zugesetzt. Das Gemisch wurde 6 h unter Rückfluß erwärmt und dann aufgearbeitet, wie in Beispiel 11 beschrieben, um 0,70 g 1-(3-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 201,5 - 203,5°C (aus Äthanol) zu ergeben.

gef.: C 72,16; H 5,19; N 12,66 %
ber. für $C_{20}H_{17}N_3O_2$: C 72,49; H 5,17; N 12,68 %.

Beispiel 26

1-(4-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)-5-methoxy-indol

Diese Verbindung wurde, wie in Beispiel 24 beschrieben, unter Verwendung von 1-(4-Äthoxycarbonylbenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)-5-methoxyindol als Ausgangsmaterial hergestellt. Das Rohprodukt wurde durch Lösen im Mindestvolumen einer n Natronlauge, Filtrieren und erneutes Fällen mit Essigsäure gereinigt. Das Reinprodukt hatte einen Schmp. von 232 - 233°C.

gef.: C 69,79; H 5,30; N 11,63 %
ber. für $C_{21}H_{19}N_3O_3$: C 69,41; H 5,43; N 11,36 %.

Beispiel 27

1-Carbamoylmethyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Konzentriertes Ammoniumhydroxid (10 ml, spez. Gew. 0,880) wurde zu einer Lösung von 0,50 g 1-Äthoxycarbonylmethyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol in 5 ml Äthanol gegeben, und das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff

wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol/Petroläther, Sdp. 60 - 80°C, kristallisiert, um 0,24 g 1-Carbamoylmethyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 211 - 212°C, zu ergeben.

gef.: C 65,65; H 5,58; N 21,69 %
ber. für $C_{14}H_{14}N_4O$: C 66,12; H 5,55; N 22,04 %.

Beispiel 28

1-(2-Carbamoyläthyl)-2-isopropyl-3-(1-imidazolylmethyl)-indol

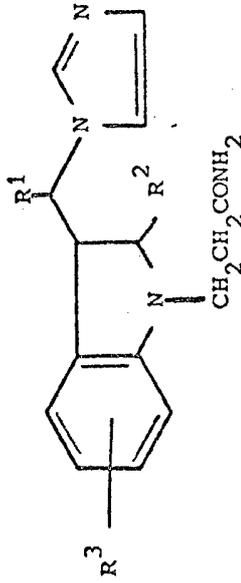
2,0 g 1-(2-Cyanoäthyl)-2-isopropyl-3-(1-imidazolylmethyl)-indol wurden in 10 ml konzentrierter Salzsäure gelöst, und die Lösung konnte 18 h bei Raumtemperatur stehen. Sie wurde vorsichtig mit verdünnter Natronlauge basisch gemacht, und das Gemisch wurde mit Äthylacetat (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatextrakte wurden mit Wasser gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Elution mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (95:5) lieferte anfangs eine geringe Menge Verunreinigung, dann Reinprodukt. Einengen der produkthaltigen Fraktion lieferte ein Harz, das beim Verreiben mit Äthanol fest wurde. Der Feststoff wurde aus Äthanol/Petroläther, Sdp. 60 - 80°C, kristallisiert und erbrachte 1,03 g 1-(2-Carbamoyläthyl)-2-isopropyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 169 - 171°C.

gef.: C 69,54; H 7,25; N 18,12 %
ber. für $C_{18}H_{22}N_4O_4$: C 69,64; H 7,14; N 18,05 %.

Beispiele 29 bis 37

Weitere 1-(2-Carbamoyläthyl)indol-Analoga, hergestellt aus den geeigneten 1-(2-Cyanoäthyl)indolen, wie in Beispiel 28 beschrieben, sind in Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II



Beispiel	R^1	R^2	R^3	Schmp. (°C)	Lösungsmittel zum Umkristallisieren.	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
						C	H	N
29	H	H	H	109 - 112	Methanol/ H_2O	62,57 (62,92)	6,23 6,34	19,68 19,57)*
30	H	C_6H_5	H	182 - 184	Isopropanol/ Petroläther Sdp. 60 - 80°)	73,27 (73,23)	6,01 5,86	15,89 16,27)
31	CH_3	H	H	99 - 103	H_2O	63,97 (63,98)	6,70 6,71	18,49 18,66)*
32	H	H	CH_3	128 - 132	Äthanol/ H_2O	64,38 (63,98)	6,63 6,71	18,85 18,66)*

* Monohydrat

Tabelle II (Fortsetzung)

Beispiel	R ¹	R ²	R ³	Schmp. (°C)	Lösungsmittel zum Unkristallisieren	Analyse, % (theoretisch in Klammern)		
						C	H	N
33	H	H	5-OCH ₃	135 - 136	Äthylacetat + Spur Methanol	64,30 (64,41)	6,06 6,08	18,89 18,78)
34	H	H	5-Cl	120 - 122	Äthanol	56,51 (56,16)	5,46 5,18	17,71 17,47)
35	H	H	5-Br	113 - 115	Äthanol/H ₂ O	51,32 (51,88)	4,79 4,35	15,84 16,14)
36	H	H	5-N(CH ₃) ₂					
37	H	H	6-CF ₃	227,5 - 229	Äthylacetat/ Äther	56,50 (57,14)	4,50 4,50	16,17 16,66)

Beispiel 38

1-(4-Carbamoylbenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

1,0 g 1-(4-Cyanobenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol wurde in 10 ml Äthanol gelöst, und 5 ml 30%iges Wasserstoffperoxid und 5 ml 6 n Natriumhydroxid wurden zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde 2 h bei 50°C gerührt und dann in Wasser gegossen. Das feste Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol kristallisiert, um 0,65 g 1-(4-Carbamoylbenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 173 - 175°C, zu ergeben.

gef.: C 72,63; H 5,54; N 16,29 %

ber. für $C_{20}H_{18}N_4O_4$: C 72,71; H 5,49; N 16,96 %.

Beispiel 39

1-[2-(N-Äthylcarbamoyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

0,50 g Oxalylchlorid wurden zu einer Lösung von 1,0 g 1-(2-Carboxyäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol in 10 ml trockenem Chloroform getropft. Das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann auf einem Dampfbad 10 min erwärmt und zur Trockne eingeeengt. Das verbleibende Öl wurde wieder in 5 ml trockenem Chloroform gelöst, und 5 ml Äthylamin in 5 ml trockenem Chloroform wurden zugesetzt und das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. 2 n Natronlauge wurde zugesetzt und das Gemisch mit Methylenchlorid (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, (über $MgSO_4$) getrocknet und zu einem Feststoff eingeeengt, der aus Petroläther (Sdp. 60 - 80°C) kristallisiert wurde, um so 0,25 g 1-[2-(N-Äthylcarbamoyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 128°C, zu ergeben.

gef.: C 68,89; H 6,73; N 18,63 %
 ber. für $C_{17}H_{20}N_4O$: C 68,89; H 6,80; N 18,91 %.

Beispiel 40

1-[2-(N,N-Diäthylcarbamoyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-indol-Fumarat

Aufeinanderfolgende Behandlung von 1-(2-Carboxyäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit Oxalylchlorid und dann mit Dimethylamin nach der Methode des Beispiels 39 ergab ein Öl, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Elution mit Chloroform lieferte ein Öl, das in Äther gelöst und mit einem Überschuß an ätherischer Fumarsäurelösung behandelt wurde. Das feste Produkt wurde gesammelt und aus einem Gemisch aus Isopropanol und Äthylacetat kristallisiert, um 1-[2-(N,N-Diäthylcarbamoyl)-äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-indol-Fumarat, Schmp. 124°C, zu ergeben.

gef.: C 62,55; H 6,26; N 12,62 %
 ber. für $C_{19}H_{24}N_4O \cdot C_4H_4O_4$: C 62,71; H 6,41; N 12,72 %.

Beispiel 41

1-[2-(N-Phenylcarbamoyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

1,97 g 3-(1-Imidazolylmethyl)indol wurden in 50 ml trockenem N,N-Dimethylformamid gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. Natriumhydrid (0,55 g einer 50%igen Dispersion in Öl) wurde portionsweise unter Rühren zugesetzt, und das Gemisch wurde 30 min bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 1,83 g 3-Chlorpropionanilid in trockenem N,N-Dimethylformamid wurde unter Rühren zugetropft und das erhaltene Gemisch 2 h bei 0°C, dann 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingeeengt und Wasser dem Rückstand zugesetzt. Das feste Produkt wurde abfiltriert, mit Chloroform gewaschen, um Verunreinigungen zu entfernen, und aus Methanol kristallisiert, um 1-[2-(N-Phenylcarbamoyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-

indol (1,20 g), Schmp. 254 - 255°C, zu ergeben.
gef.: C 73,14; H 5,82; N 15,88 %
ber. für $C_{21}H_{20}N_4O$: C 73,23; H 5,85; N 16,27 %.

Beispiel 42

1-[2-(5-Tetrazolyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Ein Gemisch von 2,50 g 1-Cyanoäthyl-3-(1-imidazolylmethyl)-indol, 3,25 g Natriumazid und 2,67 g Ammoniumchlorid in 25 ml N,N-Dimethylformamid wurde auf einem Dampfbad 18 h erwärmt und dann zur Trockne eingeengt. Wasser wurde zugesetzt und das Gemisch mit (2 x 50 ml) Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden (über Na_2SO_4) getrocknet und zu einem Harz eingeengt, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Elution mit einem Chloroform/Methanol(15:1)-Gemisch lieferte anfangs etwas Verunreinigung, dann Reinprodukt. Einengen der produkthaltigen Fraktion lieferte ein Harz, das beim Stehen kristallisierte. Der Feststoff wurde aus Äthylacetat, das eine Spur Methanol enthielt, umkristallisiert und lieferte 0,45 g 1-[2-(5-Tetrazolyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 180 - 181°C.

gef.: C 61,43; H 5,25; N 33,59 %
ber. für $C_{15}H_{15}N_7$: C 61,42; H 5,15; N 33,43 %.

Beispiel 43

1-[4-(5-Tetrazolyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Behandeln von 1-(4-Cyanobenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit Natriumazid und Ammoniumchlorid nach der Methode des Beispiels 43 lieferte 1-[4-(5-Tetrazolyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 187 - 188°C (aus Äthanol/Äthylacetat).

gef.: C 67,27; H 4,66; N 27,53 %
ber. für $C_{20}H_{17}N_7$: C 67,59; H 4,82; N 27,58 %.

Beispiel 44

1-(2-Hydroxyäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Eine Suspension von 1,42 g 1-Äthoxycarbonylmethyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde portionsweise zu einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (0,19 g) in trockenem Stickstoff gegeben. Das Gemisch wurde 6 h unter Rühren auf Rückfluß erwärmt und dann gekühlt, und weitere 0,19 g Lithiumaluminiumhydrid wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde unter Rühren weitere 3 h auf Rückfluß erwärmt und dann gekühlt. 0,4 ml Wasser wurden vorsichtig unter Rühren und Kühlen zugesetzt, dann 0,4 ml 5 n Natronlauge und weitere 1,2 ml Wasser. Das Gemisch wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei mit einem Chloroform/Methanol(20:1)-Gemisch eluiert wurde, wodurch ein Feststoff erhalten wurde. Kristallisieren aus Äthylacetat/Petroläther (Sdp. 60 - 80°C) erbrachte 0,55 g 1-(2-Hydroxyäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 134 - 135°C.

gef.: C 69,75; H 6,25; N 17,46 %
ber. für $C_{14}H_{15}N_3O$: C 69,69; H 6,27; N 17,42 %.

Beispiel 45

1-(3-Aminopropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

(i) 3,94 g 3-(1-Imidazolylmethyl)indol wurden in 50 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, und die Lösung wurde mit Natriumhydrid (1,00 g einer 50%igen Dispersion in Öl), wie in Beispiel 4 beschrieben, behandelt. Zu der Lösung des Anions bei 0°C wurden 3,0 g Natriumjodid und 5,36 g N-(3-Brompropyl)-phthalimid über 10 min gegeben. Das Gemisch wurde dann bei Raumtemperatur 20 h gerührt und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Die Säule

wurde zuerst mit Petroläther (Sdp. 40 - 60°C) eluiert, um Mineralöl zu entfernen, dann mit Chloroform zur Entfernung des Produkt. Das Chloroform-Eluat wurde zu einem viskosen Harz eingeengt, das für die weitere Umsetzung rein genug war. Ein Teil wurde in Äthylacetat gelöst und die Lösung mit einem Überschuß Fumarsäure in Äthylacetat behandelt. Der Feststoff wurde abfiltriert und aus Äthylacetat mit einer Spur Äthanol kristallisiert, um 1-(3-Phthalimidopropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol-Fumarat, Schmp. 166 - 167°C, zu ergeben.

gef.: C 64,56; H 4,78; N 11,09 %
ber. für $C_{23}H_{20}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$: C 64,79; H 4,83; N 11,20 %.

(ii) Eine Lösung des Produkts aus der ersten Stufe (1,15 g) und von 0,17 g Hydrazinhydrat in 30 ml Äthanol wurde 3 h unter Rückfluß erwärmt. Das erhaltene Gemisch wurde gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde eingeengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und das Gemisch filtriert. Das Filtrat wurde zu einem Öl, 1-(3-Aminopropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, eingeengt, das direkt ohne weitere Reinigung in den folgenden Beispielen 46 bis 48 eingesetzt wurde.

Beispiel 46

N-Methyl-N'-[3-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]propyl]-harnstoff

0,29 g Methylisocyanat wurde zu einer Lösung von 1,27 g 1-(3-Aminopropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol in 25 ml Chloroform getropft und die Lösung 2,5 h auf Rückfluß erwärmt. Die Lösung wurde zur Trockne eingeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Die Säule wurde zuerst mit Chloroform eluiert, um Verunreinigung zu entfernen, dann mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (20:1). Einengen der produkthaltigen Fraktionen lieferte ein Harz, das beim Stehen kristallisierte. Der Feststoff wurde aus

Äthylacetat, das eine Spur Methanol enthielt, umkristallisiert, um 0,48 g N-Methyl-N'-[3-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]propyl]harnstoff, Schmp. 123 - 124°C, zu ergeben.

gef.: C 66,17; H 7,00; N 22,62 %
ber. für $C_{17}H_{21}N_5O$: C 65,57; H 6,50; N 22,49 %.

Beispiel 47

N-Phenyl-N'-[3-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]propyl]harnstoff

Behandeln von 1-(3-Aminopropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit Phenylisocyanat, wie in Beispiel 46 beschrieben, lieferte N-Phenyl-N'-[3-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]propyl]harnstoff, Schmp. 177 - 178°C (aus Äthylacetat mit einer Spur Methanol).

gef.: C 70,36; H 6,12; N 18,76 %
ber. für $C_{22}H_{23}N_5O$: C 70,75; H 6,21; N 18,76 %.

Beispiel 48

1-(3-Benzolsulfonylaminopropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Ein Gemisch von 1,27 g 1-(3-Aminopropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol und 0,88 g Benzolsulfonylchlorid in 15 ml Pyridin wurde auf einem Dampfbad 2 h erwärmt und dann zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung behandelt und das Gemisch mit (2 x 50 ml) Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Die Säule wurde zuerst mit

Chloroform eluiert, um eine kleine Menge Verunreinigung zu entfernen, und dann wurde das Produkt mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (20:1) eluiert. Einengen der produkt-haltigen Fraktion lieferte ein Öl, das beim Stehen kristallisierte. Das Produkt wurde aus Äthylacetat mit einer Spur Methanol umkristallisiert, um 0,58 g 1-(3-Benzolsulfonylaminopropyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 130 bis 131°C, zu liefern.

gef.: C 63,71; H 5,58; N 14,03 %

ber. für $C_{21}H_{22}N_4O_2S$: C 63,93; H 5,62; N 14,20 %.

Beispiel 49

1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

(i) Aufeinanderfolgende Behandlung von 3-(1-Imidazolylmethyl)-indol mit Natriumhydrid und 2-(4-Toluolsulfonyloxy)äthylphthalimid nach der Methode des Beispiels 45 lieferte ein Produkt, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Elution mit einem Chloroform/Methanol(20:1)-Gemisch lieferte reines 1-(2-Phthalimidoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 167 - 168°C (aus Äthanol).

(ii) Behandeln des Produkts der ersten Stufe mit Hydrazin in Äthanol nach der Methode des Beispiels 45 (ii) lieferte 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol als Öl, das direkt ohne weitere Reinigung in den folgenden Beispielen 50 bis 63 eingesetzt wurde.

Beispiel 50

N-Methyl-N'-{2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]äthyl}-harnstoff-Monohydrat

Behandeln von 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)-indol mit Methylisocyanat nach der Methode des Beispiels 46 lieferte einen Feststoff, der durch Kristallisieren aus Äthylacetat gereinigt wurde, um N-Methyl-N'-{2-[3-(imidazol-1-

ylmethyl)indol-1-yl]äthyl}harnstoff-Monohydrat, Schmp. 85 bis 86°C, zu liefern.

gef.: C 60,85; H 6,63; N 22,26 %

ber. für $C_{16}H_{19}N_5OH_2O$: C 60,93; H 6,71; N 22,21 %.

Beispiel 51

N-Phenyl-N'-(2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]äthyl)-harnstoff

Behandeln von 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit Phenylisocyanat, wie in Beispiel 46 beschrieben, lieferte einen Feststoff, der durch Kristallisieren aus Äthylacetat mit einer Spur Methanol gereinigt wurde, um N-Phenyl-N'-(2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]äthyl}harnstoff, Schmp. 198 - 199°C, zu ergeben.

gef.: C 69,91; H 6,01; N 19,74 %

ber. für $C_{21}H_{21}N_5O$: C 70,17; H 5,89; N 19,49 %.

Beispiel 52

N-(2-[3-(Imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]äthyl}harnstoff

Eine Lösung von 0,20 g Kaliumcyanat in 0,5 ml Wasser wurde zu einer gerührten Lösung von 0,48 g 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol in 2,0 ml 1 n Salzsäure bei Raumtemperatur getropft. Die erhaltene Lösung wurde bei Raumtemperatur 30 min gerührt und dann durch Zugabe von festem Natriumbicarbonat basisch gemacht. Ein Harz bildete sich, das beim Stehen kristallisierte. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem Gemisch aus Äthylacetat und Petroläther (Sdp. 60 - 80°C) kristallisiert, um 0,29 g N-(2-[3-(Imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]äthyl)-

harnstoff, Schmp. 153 - 154°C, zu ergeben.

gef.: C 63,44; H 6,10; N 24,39 %

ber. für $C_{15}H_{17}N_5O$: C 63,58; H 6,05; N 24,72 %.

Beispiel 53

1-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Behandeln von 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit Benzolsulfonylchlorid in Pyridin nach der Methode des Beispiels 48 lieferte 1-(2-Benzolsulfonylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 166 - 167°C (aus Äthylacetat).

gef.: C 62,94; H 5,33; N 14,38 %

ber. für $C_{20}H_{20}N_4O_2S$: C 63,13; H 5,30; N 14,73 %.

Beispiel 54

1-(2-Benzoylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Behandeln von 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit Benzoylchlorid in Pyridin nach der Methode des Beispiels 48 lieferte 1-(2-Benzoylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 245 - 246°C (aus Methanol).

gef. C 73,44; H 6,00; N 15,92 %

ber. für $C_{21}H_{20}N_4O$: C 73,23; H 5,85; N 16,27 %.

Beispiel 55

1-(2-Acetylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

0,20 g Essigsäureanhydrid wurden zu einer gerührten Lösung von 0,48 g 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol in 10 ml trockenem Chloroform bei Raumtemperatur getropft. Die Lösung wurde 10 min gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung gerührt und das

feste Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthylacetat/Petroläther (Sdp. 60 - 80°C) kristallisiert, um 0,26 g 1-(2-Acetylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 126 - 128°C, zu ergeben.

gef.: C 68,08; H 6,43; N 20,17 %
ber. für $C_{16}H_{18}N_4O$: C 68,06; H 6,43; N 19,85 %.

Beispiel 56

1-(2-Methoxycarbonylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol

0,19 g Chlorameisensäureäthylester wurden zu einer gerührten Lösung von 0,48 g 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol in 5 ml Pyridin bei Raumtemperatur getropft. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt und dann eingengt. Der Rückstand wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung gerührt und das feste Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthylacetat/Petroläther (Sdp. 60 - 80°C) kristallisiert, um 0,32 g 1-(2-Methoxycarbonylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 78 - 79°C, zu ergeben.

gef.: C 62,22; H 5,99; N 17,72 %
ber. für $C_{16}H_{18}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$: C 62,52; H 6,23; N 18,23 %.

Beispiel 57

N-Cyano-N'-methyl-N''-{2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]-äthyl}guanidin

0,30 g Dimethylcyanodithioimidocarbonat wurden zu einer Lösung von 0,48 g 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol in 15 ml Isopropanol gegeben. Die Lösung wurde 30 min unter Rückfluß erwärmt und dann gekühlt. Der Feststoff wurde filtriert und in 30 ml Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von Methylamin in Äthanol (10 ml einer 33%igen Lösung) gegeben und die Lösung 3 h unter Rückfluß erwärmt.

Dann wurde eingeengt und der Rückstand aus Äthylacetat/
Petroläther (Sdp. 60 - 80°C) kristallisiert, um 0,43 g
N-Cyano-N'-methyl-N"-{2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-
yl]äthyl}guanidin, Schmp. 172 - 173°C, zu ergeben.

gef.: C 63,88; H 6,12; N 30,16 %
ber. für $C_{17}H_{19}N_7$: C 63,52; H 5,96; N 30,51 %.

Beispiel 58

N-Benzolsulfonyl-N'-methyl-N"-{2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)-
indol-1-yl]äthyl}guanidin

0,522 g N-Benzolsulfonyliminodithiocarbonsäuredimethylester
wurden zu einer Lösung von 0,48 g 1-(3-Aminoäthyl)-3-(1-
imidazolylmethyl)indol in 10 ml Isopropanol gegeben, und die
Lösung wurde 2 h unter Rückfluß erwärmt. Eine Lösung von
33 % Methylamin in Äthanol (10 ml) wurde zugesetzt, und die
Lösung wurde weitere 5 h unter Rückfluß erwärmt und dann ein-
geengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.
Elution mit Chloroform lieferte eine kleine Menge Verunreini-
gung, und das Produkt wurde mit einem Gemisch aus Chloro-
form und Methanol (50:1) gewonnen. Die produkthaltigen
Fraktionen wurden zu einem Harz eingeengt, das beim Stehen
kristallisierte. Umkristallisieren aus Äthylacetat/Petrol-
äther (Sdp. 60 - 80°C) lieferte 0,42 g N-Benzolsulfonyl-
N'-methyl-N"-{2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]äthyl}-
guanidin, Schmp. 111 - 112°C.

gef.: C 60,33; H 5,50; N 19,39 %
ber. für $C_{22}H_{24}N_6O_2S$: C 60,53; H 5,54; N 19,25 %.

Beispiel 59

1-[2-(2-Picolinoylamino)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Ein Gemisch aus 0,25 g 2-Picolinsäure und 0,33 g N,N'-Carbonyl-
diimidazol wurde auf einem Dampfbad 30 min in 10 ml Dioxan
zu einer klaren Lösung erwärmt. 0,48 g 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-
imidazolylmethyl)indol in 2 ml Dioxan wurden zugesetzt, und

die Lösung wurde auf einem Dampfbad 1 h erwärmt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst und die Lösung mit Wasser gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels lieferte einen Feststoff, der an Kieselgel chromatographiert wurde. Eluieren mit Chloroform lieferte etwas Verunreinigung, und Reinprodukt wurde mit einem Chloroform/Methanol(20:1)-Gemisch eluiert. Einengen der produkthaltigen Fraktionen lieferte einen Feststoff, der aus Isopropanol/Petroläther kristallisiert wurde, um 0,2 g 1-[2-(2-Picolinoylamino)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 183 - 184°C, zu ergeben.

gef.: C 69,67; H 5,6 ; N 19,42 %
ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$: C 69,54; H 5,55; N 20,28 %.

Beispiel 60

1-[2-(4-Methylbenzoylamino)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Aufeinanderfolgende Behandlung von p-Methyl-benzoesäure mit N,N-Carbonyldiimidazol und 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol nach der Methode des Beispiels 59 lieferte 1-[2-(4-Methylbenzoylamino)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 155 - 156°C (aus Isopropanol/Petroläther, Sdp. 60 - 80°C).

gef.: C 73,51; H 6,19; N 15,50 %
ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: C 73,72; H 6,19; N 15,63 %.

Beispiel 61

1-[2-(4-Chlorbenzoylamino)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Aufeinanderfolgende Behandlung von 4-Chlorbenzoesäure mit N,N'-Carbonyl-diimidazol und 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol nach der Methode des Beispiels 59 ergab 1-[2-(4-Chlorbenzoylamino)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol,

Schmp. 149 - 151°C (aus Äthylacetat/Petroläther, Sdp. 60 bis 80°C).

gef.: C 66,02; H 5,09; N 14,57 %

ber. für $C_{21}H_{19}ClN_4O$: C 66,57; H 5,06; N 14,79 %.

Beispiel 62

1-(2-Cyclopropylcarbonylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)-indol

Aufeinanderfolgende Behandlung von Cyclopropancarbonsäure mit N,N'-Carbonyldiimidazol und 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol nach der Methode des Beispiels 59 lieferte 1-(2-Cyclopropancarbonylaminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 136 - 137°C (aus Isopropanol/Petroläther, Sdp. 60 - 80°C).

gef.: C 69,55; H 6,49; N 18,23 %

ber. für $C_{18}H_{20}N_4O$: C 70,10; H 6,54; N 18,17 %.

Beispiel 63

N-(2-Pyridyl)-N'-(2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]-äthyl)harnstoff

Ein Gemisch aus 0,48 g 1-(2-Aminoäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol und 0,325 g N,N'-Carbonyldiimidazol wurde auf einem Dampfbad 30 min erwärmt. 0,19 g 2-Aminopyridin wurden dann zugesetzt und das Gemisch weitere 2 h erwärmt. Darauf wurde es an Kieselgel chromatographiert. Elution mit Chloroform und Chloroform/Methanol (50:1) ergab etwas Verunreinigung. Weitere Elution mit Chloroform/Methanol (50:1) lieferte Reinprodukt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingengt und der Rückstand aus Äthylacetat/Petroläther (Sdp. 60 - 80°C) kristallisiert, um 0,11 g N-(2-Pyridyl)-N'-(2-[3-(imidazol-1-yl)äthyl]harnstoff, Schmp. 198 - 199°C zu liefern.

gef.: C 66,25; H 5,72; N 22,81 %
ber. für $C_{20}H_{20}N_6O$: C 66,65; H 5,59; N 23,32 %.

Beispiel 64

1-[4-(2-Pyridylcarbamoyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-
indol

Ein Gemisch aus 1,50 g 1-(4-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol und 0,97 g N,N'-Carbonyldiimidazol wurde unter Rückfluß in 10 ml Dioxan 1 h zu einer klaren Lösung erwärmt. 0,94 g 2-Aminopyridin wurden zugesetzt, und die Lösung wurde weitere 1,5 h unter Rückfluß erwärmt und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde in Äthylacetat gelöst, und die Lösung wurde gut mit Wasser gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels lieferte ein Öl, das beim Verreiben mit Äther kristallisierte. Der Feststoff wurde aus Isopropanol kristallisiert und lieferte 0,45 g 1-[4-(4-Pyridylcarbamoyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 191 - 193°C.

gef.: C 73,22; H 5,44; N 16,86 %
ber. für $C_{25}H_{21}N_5O$: C 73,69; H 5,18; N 17,19 %.

Beispiel 65

1-[4-(2-Thiazolylcarbamoyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-
indol

Aufeinanderfolgende Behandlung von 1-(4-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit N,N'-Carbonyldiimidazol und 2-Aminothiazol nach der Methode des Beispiels 64 lieferte 1-[4-(2-Thiazolylcarbamoyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 197-199°C (aus Aceton/ H_2O).

gef.: C 64,02; H 4,58; N 16,50 %
ber. für $C_{23}H_{19}N_5OS \cdot H_2O$: C 64,03; H 4,91; N 16,24 %.

Beispiel 66

1-[4-(2-Pyrimidinylcarbamoyl)benzoyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-indol

Aufeinanderfolgende Behandlung von 1-(4-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit N,N'-Carbonyldiimidazol und 2-Aminopyrimidin nach der Methode des Beispiels 64 lieferte 1-[4-(2-Pyrimidinylcarbamoyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-indol, Schmp. 194 - 197°C (aus Äthanol/Äther).

gef.: C 69,02; H 4,96; N 20,07 %
ber. für $C_{24}H_{20}N_6O \cdot 1/2H_2O$: C 69,04; H 5,07; N 20,13 %.

Beispiel 67

5-Brom-1-[2-(2-pyridylcarbamoyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-indol

Aufeinanderfolgende Behandlung von 5-Brom-1-(2-carboxy-äthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit N,N'-Carbonyldiimidazol und 2-Aminopyridin nach der Methode des Beispiels 64 lieferte 5-Brom-1-[2-(2-pyridylcarbamoyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 165 - 167°C (aus Isopropanol/Petroläther, Sdp. 60 - 80°C).

gef.: C 56,67; H 4,46; N 16,87 %
ber. für $C_{20}H_{18}BrN_5O$: C 56,61; H 4,28; N 16,51 %.

Beispiel 68

5-Brom-1-[2-(N-methansulfonylcarbamoyl)äthyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Ein Gemisch aus 0,87 g 5-Brom-1-(2-carboxyäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol und 0,51 g N,N'-Carbonyldiimidazol wurde auf einem Dampfbad 1,5 h zu einer klaren Schmelze erwärmt. 0,47 g Methansulfonamid wurden zugesetzt, und das Ge-

misch wurde 2 h auf 120°C erwärmt und dann gekühlt und in einem kleinen Volumen Äthanol gelöst. Etwas unlösliches Material wurde abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Eluieren mit Chloroform lieferte anfangs etwas Verunreinigung. Weitere Elution mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol (9:1) lieferte ein Gemisch von Produkt und Imidazol. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeeengt und der Rückstand aus einem Gemisch von Methanol und Äther kristallisiert, um 0,31 g 5-Brom-1-[2-(N-methansulfonylcarbamoylethyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 199 - 201°C, zu liefern.

gef.: C 45,21; H 4,18; N 12,95 %
ber. für $C_{16}H_{17}BrN_4O_3S$: C 45,18; H 4,03; N 13,17 %.

Beispiel 69

1-[4-(N-Benzoylcarbamoylethyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-indol

Ein Gemisch aus 1,50 g 1-(4-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)-indol und 0,97 g N,N'-Carbonyldiimidazol wurden 2 h auf 120°C erwärmt, und dann wurden 1,21 g Benzamid zugesetzt. Das Gemisch wurde weitere 2 h auf 120°C erwärmt und dann gekühlt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Äthylacetat verteilt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und die organische Schicht (über Na_2SO_4) getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels lieferte ein Harz, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Eluieren mit Chloroform lieferte anfangs etwas Verunreinigung, Reinprodukt wurde mit einem Chloroform/Methanol (50:1)-Gemisch eluiert. Einengen der produkthaltigen Fraktionen lieferte einen Feststoff, der aus Äthanol kristallisiert wurde und 0,57 g 1-[4-(N-Benzoylcarbamoylethyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 201,5 bis 202,5°C, lieferte.

gef.: C 74,18; H 5,25; N 12,78 %
ber. für $C_{27}H_{22}N_4O_2$: C 74,63; H 5,11; N 12,90 %.

Beispiel 70

1-[4-(N-Acetylcarbamoyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Aufeinanderfolgende Behandlung von 1-(4-Carboxybenzyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit N,N'-Carbonyldiimidazol und Acetamid nach der Methode des Beispiels 69 lieferte 1-[4-(N-Acetylcarbamoyl)benzyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol, Schmp. 185,5 - 186,5°C (aus Äthylacetat/Äther).

gef.: C 70,47; H 5,44; N 14,86 %
ber. für $C_{21}H_{20}N_4O_2$: C 70,95; H 5,41; N 15,05 %.

Beispiel 71

1-[2-(N-Benzoylcarbamoyl)äthyl]-5-brom-3-(1-imidazolylmethyl)-indol

Aufeinanderfolgende Behandlung von 5-Brom-1-(2-carboxyäthyl)-3-(1-imidazolylmethyl)indol mit N,N'-Carbonyldiimidazol und Benzamid nach der Methode des Beispiels 69 lieferte 1-[2-(N-Benzoylcarbamoyl)äthyl]-5-brom-3-(1-imidazolylmethyl)-indol, Schmp. 124 - 126°C (aus Äthanol/Äther).

gef.: C 58,16; H 4,26; N 12,22 %
ber. für $C_{22}H_{19}BrN_4O_2$: C 58,54; H 4,24; N 12,42 %.

Beispiel 72

1-[2-(5-Äthoxycarbonyl)thienylmethyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-indol-Hemifumarat

Diese Verbindung wurde, wie in Beispiel 4 beschrieben, unter Verwendung von Äthyl-5-brommethylthienoat anstelle von α -Brom-

p-tolunitril hergestellt. Das Hemifumarat hatte einen Schmp. von 119 - 121°C (aus Wasser).

gef.: C 62,41; H 5,10; N 9,91 %
ber. für $C_{20}H_{19}N_3O_2S \cdot 0,5C_4H_4O_4$: C 62,40; H 5,00; N 9,92 %.

Beispiel 73

1-[2-(5-Methoxycarbonyl)furanylmethyl]-3-(1-imidazolylmethyl)-indol

Diese Verbindung wurde, wie in Beispiel 4 beschrieben, unter Verwendung von Methyl-5-chlormethylfuroat anstelle von α -Brom-p-tolunitril hergestellt. Das Produkt hatte einen Schmp. von 97 - 99°C (aus Toluol/Petroläther, Sdp. 60 - 80°C).

gef.: C 67,97; H 5,04; N 12,15 %
ber. für $C_{19}H_{17}N_3O_3$: C 68,05; H 5,11; N 12,53 %.

Beispiel 74

1-[2-(5-Carboxy)thienylmethyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol

Diese Verbindung wurde aus 1-[2-(5-Methoxycarbonyl)thienylmethyl]-3-(1-imidazolylmethyl)indol nach der Methode des Beispiels 24 hergestellt. Das Rohprodukt wurde in einem geringen Überschuß an 2 n Natriumhydroxid gelöst, filtriert und das Produkt durch Zusatz von Essigsäure ausgefällt, Schmp. 228 - 229°C.

gef.: C 63,87; H 4,47; N 12,21 %
ber. für $C_{18}H_{15}N_3O_2S$: C 64,09; H 4,48; N 12,46 %.

Beispiel 75

1 g 1-Carbamoyläthyl-3-(1-imidazolylmethyl)indol wurde in 900 ml destilliertes Wasser gegeben und der pH mit Salzsäure auf 5 eingestellt. 18 g Natriumchlorid wurden zugesetzt, und die Lösung wurde auf 2 l aufgefüllt. Die fertige Lösung wurde durch Filtrieren durch ein bakteriensicheres

219495

58
- 55 -

Filter unter aseptischen Bedingungen in 10 ml-Glasampullen sterilisiert, um dem Sterilitätstest des Anhangs 121 der British Pharmacopea 1973 zu genügen.

Beispiel 76

Aus den folgenden Bestandteilen wurden Kapseln zusammengestellt:

	<u>mg/Kapsel</u>
1-Carbamoyläthyl-3-(1-imidazolylmethyl)- indol	20
Lactose	250
Maisstärke	75
Magnesiumstearat	5
	<hr/>
	350 mg
	<hr/>

Die Bestandteile werden gründlich vermischt, granuliert und dann in harte Gelatine-kapseln der gewünschten Größe gefüllt.

219495

59
-56-

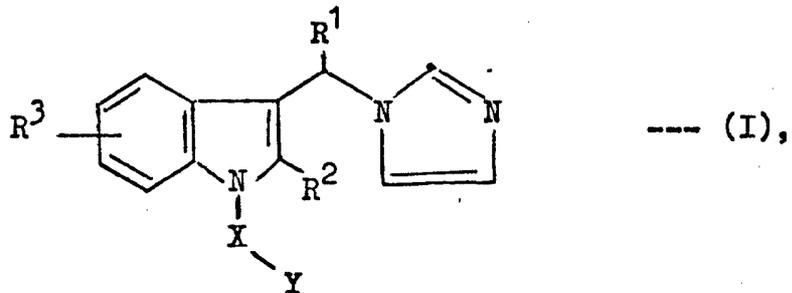
10.9.1980

AP C 07 D/219 495

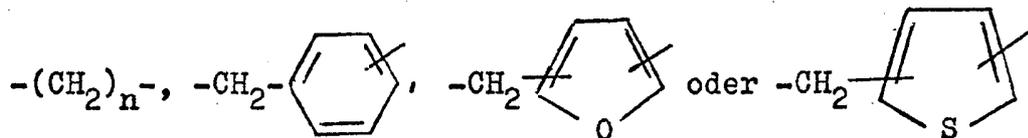
57 048 / 11

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)



- worin R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Niederalkyl,
 R² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder eine Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert mit C₁-C₄-Niederalkyl, C₁-C₄-Niederalkoxy, Fluor, Chlor oder Brom,
 R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Niederalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Trifluormethyl, Di(C₁-C₄-niederalkyl)-amino, Fluor, Chlor oder Brom,
 X eine Gruppe



219495

60
-57-

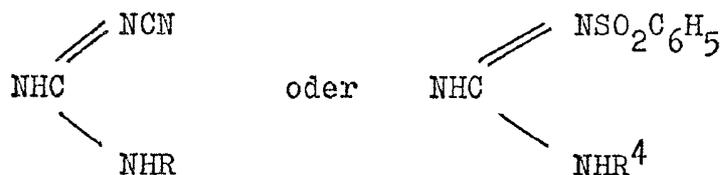
10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

worin

n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist,
 Y COOR⁴, CONHR⁵, CON(C₁-C₄-niederalkyl)₂, CN, 5-Tetraz-
 olyl, CONHCOR⁶, CONHCN oder CONHSO₂R⁶, oder, wenn
 X -(CH₂)_n- und n 2 oder 3 ist,
 Y NH₂, NHCOR⁶, NHCOO(C₁-C₄-Niederalkyl), NHCONHR⁵,
 NHSO₂R⁶, OH oder eine Gruppe



- R⁴ Wasserstoff oder C₁-C₄-Niederalkyl,
 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Niederalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl,
 Phenyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl
 oder Pyridazinyl,
 R⁶ C₁-C₄-Niederalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Pyridyl oder eine
 Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch
 C₁-C₄-Niederalkyl, C₁-C₄-Niederalkoxy, Fluor, Chlor,
 oder Brom ist,

gegebenenfalls einer Verbindung der Formel (I), worin
 R¹, R² und R³ jeweils Wasserstoff sind,

X -(CH₂)-, -(CH₂)₂- oder -CH₂- ist,

219495

61
~~58~~

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

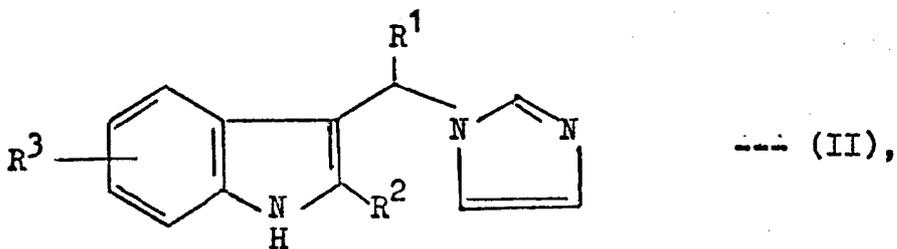
57 048 / 11

und

Y COOH, COOCH₂CH₃, CONH₂, CONHC₆H₅, NHSO₂C₆H₅,
NHCONHCH₃, NHCONHC₆H₅, NHCOC₆H₅ oder Tetrazolyl ist,

und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditions-
salze und Biovorstufen,

gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der
Formel



worin

R¹, R² und R³ wie zuvor definiert sind, R³ aber nicht
Hydroxyl bedeutet, mit einer starken Base umgesetzt und
das erhaltene Anion mit einem Alkylierungsmittel der
Formel

219495

62
-59-

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

Hal-X-Y,

--- (III),

worin Hal Chlor, Brom oder Jod ist, X wie zuvor definiert und $Y \text{ COOR}^4$ (worin R^4 C_1 - C_4 -Niederalkyl ist), CONHR^5 (worin R^5 C_1 - C_4 -Niederalkyl oder Phenyl ist), $\text{CON}(C_1\text{-}C_4\text{-Niederalkyl})_2$, CN oder, wenn X $-(\text{CH}_2)_n-$ und n 2 oder 3 ist, NHCOR^6 (worin R^6 C_1 - C_4 -Niederalkyl oder Phenyl ist), ist, und gegebenenfalls unter Anwendung herkömmlicher chemischer Umwandlungsreaktionen zu den Verbindungen der Formel (I), worin Y wie zuvor definiert ist, aber eine andere Bedeutung hat, als hier für die Verbindung der Formel (III) definiert, und gegebenenfalls durch Umsetzen der Verbindungen der Formel (I), worin R^3 eine C_1 - C_4 -Niederalkoxygruppe ist, mit BBr_3 zu Verbindungen, in denen R^3 Hydroxyl ist, gegebenenfalls unter Bildung eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes des Produkts umgesetzt wird.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R^1 bis R^3 wie in Punkt 1 definiert sind und X $-(\text{CH}_2)_2-$ und Y CN ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (II), worin R^1 , R^2 und R^3 wie in Punkt 1 definiert sind, mit Acrylnitril in Gegenwart einer Base umgesetzt wird.

219495

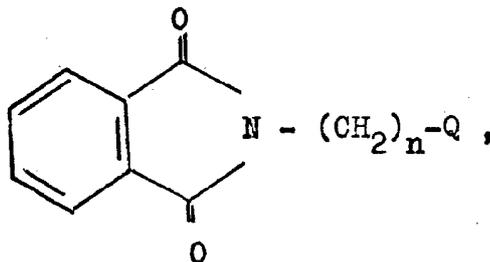
63
-60-

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R^1 bis R^3 wie in Punkt 1 definiert sind, mit der Maßgabe, daß R^3 nicht Hydroxyl sein kann, X $-(CH_2)_n-$ (wobei n 2 oder 3 ist) und Y Amino ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel (II), worin R^1 , R^2 und R^3 wie zuvor definiert sind und R^3 nicht Hydroxyl sein kann, mit einer Verbindung der Formel



worin

n 2 oder 3 und Q Chlor, Brom oder Jod oder OSO_2- (Niederalkyl), OSO_2 -Phenyl, OSO_2 -Tolyl oder OSO_2 (p-Methoxyphenyl) ist, umgesetzt und dann die Phthaloylgruppe entfernt und das Produkt isoliert wird.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), worin R^1 bis R^3 und X wie in Punkt 1 definiert sind, aber R^3 nicht Hydroxyl sein kann, und Y $COOR^4$

219495

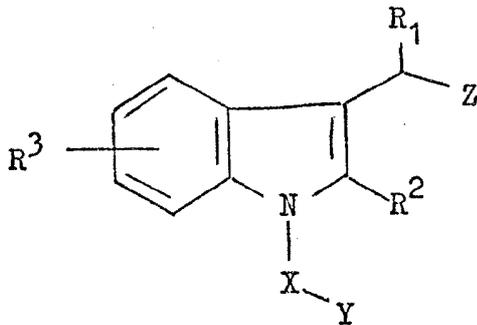
64
-61-

10.9.1980

AP C 07 D/219 495

57 048 / 11

(worin R^4 C_1-C_4 -Niederalkyl ist), $CONHR^5$, $CON(C_1-C_4$ -Niederalkyl) $_2$, CN ist, oder wenn X $-(CH_2)_n-$ und n 2 oder 3 ist, $NHCOR^6$, $NHCOO(C_1-C_4$ -Niederalkyl), $NHCONHR^5$ oder $NHSO_2R^6$ (worin R^5 und R^6 jeweils C_1-C_4 -Niederalkyl oder Phenyl sind) ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



--- (IV),

worin R^1 bis R^3 , X und Y wie oben definiert sind und Z eine gut austretende Gruppe ist, mit Imidazol umgesetzt wird.