



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

- (21) Patentansøgning nr.: 5141/82  
 (22) Indleveringsdag: 18 nov 1982  
 (41) Alm. tilgængelig: 20 maj 1983  
 (45) Patentets meddelelse bkg. den: 15 aug 1994  
 (86) International ansøgning nr.: -  
 (30) Prioritet: 19 nov 1981 US 323018

(51) Int.Cl.5 C 07 D 401/04

- (73) Patenthaver: \*CIBA-GEIGY AG; Klybeckstrasse 141; 4002 Basel, CH  
 (72) Opfinder: Harris Burt \*Renfroe; US

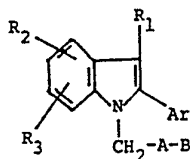
(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-substituerede 2-pyridylindoler eller salte deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag: 5141-82

N-substituerede 2-pyridylindoler med formlen



(I)

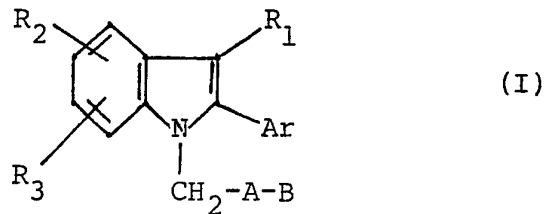
hvor  $R_1$  betyder H eller alkyl, Ar betyder eventuelt med alkyl, carboxy, alkoxy-carbonyl eller carbamoyl substitueret pyridyl,  $R_2$  og  $R_3$  hver for sig betyder H, alkyl, halogen, trifluormethyl, hydroxy, alkoxy, carboxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, carboxy, alkoxy-carbonyl eller alkyl-(thio, sulfonyl eller sulfonyl), eller  $R_2$  og  $R_3$  sammen ved nabo-stillede carbonatomer betyder alkylendioxy, A betyder alkylen, alkenylen, alkynylen, alkylen-phenylen-alkylen, alkylen-phenylen, phenylen-alkylen, phenylen, en direkte binding, alkylen-(thio eller oxy)-alkylen, (thio eller oxy)-phenylen, alkylen-(thio eller oxy)-phenylen, phenylen-(thio eller oxy)-alkylen eller phenylen-alkenylen, B betyder carboxy, alkoxy-carbonyl, carbamoyl, mono- eller dialkyl-carbamoyl, hydroxymethyl, hydroxycarbamoyl, 5-tetrazolyl eller formyl, eller N-oxider eller terapeutisk anvendelige salte deraf fremstilles på i og for sig kendt måde.

Forbindelserne I og deres N-oxider og salte har thromboxan-syntetasehæmmende virkning.

1

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte N-substituerede 2-pyridyl-indoler med den almene formel

5



10

hvor  $R_1$  betyder lavalkyl, Ar betyder pyridyl,  $R_2$  og  $R_3$  hver for sig betyder hydrogen, halogen, carboxylavalkyl eller lavalkoxycarbonyllavalkyl, A betyder alkylen med 1-12 C-atomer, phenylen, en direkte binding eller lavalkylen-(thio eller oxy)-phenylen, B betyder carboxy, lavalkoxycarbonyl, carbamoyl eller hydroxymethyl, eller salte deraf.

Fra beskrivelsen til US-patent nr. 3.468.894 er det kendt at anvende 1-usubstituerede 3-methyl-2-(3- eller 4-pyridyl)-indoler som diuretiske midler. Endvidere er 2-(2-pyridyl)-indol-3-(eddike- og propion)-syre beskrevet i f.eks. Pharm. Bull. 4, 16 (1956) eller Chemical Abstracts 64, 1954d (1966). Desuden er eventuelt substituerede 2-(3-pyridyl)-indol-3-eddikesyre beskrevet som kemiske mellemprodukter i Bull. Soc. Chim. France 1966, 771-772, og Bull. Soc. Chim. France 1969, 4154-4159. Endvidere er fremstillingen af 1-cyanethyl-2-(2-pyridyl)-indol beskrevet i Pharmazie 23 (10) 557-560 (1968).

Det har overraskende vist sig, at de N-substituerede 2-pyridylindoler med den ovenfor anførte formel I udgør en hidtil ukendt klasse yderst virksomme og højspecifikke thromboxan-syntetase-inhibitorer.

De ovenfor anførte egenskaber bevirker, at de omhandlede N-substituerede 2-pyridylindoler er særligt anvendelige

til indgift alene eller i kombination til pattedyr, f.eks. til behandling eller forebyggelse af sygdomme, som har relation til hæmningen af thromboxan-syntetase. Disse sygdomme omfatter kardiovaskulære forstyrrelser, såsom thrombose, atherosclerose, coronarkrampe, arrhythmier, cerebrale iskæmiske anfald, migræne og andre vaskulære hovedsmerter, myocardieinfarkt, angina pectoris, hypertension, åndedrætsforstyrrelser, såsom astma og apnoe, og betændelsessygdomme. Det har også vist sig, at hæmningen af thromboxan-syntetasen formindsker metastasen ved visse tumorklasser. De omhandlede forbindelser kan derfor være nyttige ved behandlingen af visse former for kræft.

Der foretrækkes forbindelser med den ovenfor anførte formel I, hvori  $R_2$  er bundet til indolkernen i 5-stillingen.

Forbindelser med formlen I, hvori A betyder alkylgruppen med 3-10 carbonatomer, phenylen, lavalkylen-thio-phenylen eller lavalkylen-oxy-phenylen, hver især med 7-10 carbonatomer, er særligt foretrukne.

Desuden er forbindelserne med formlen I, hvori A betyder alkylgruppen med 1-12 carbonatomer eller phenylen, vigtige.

De her anvendte almene definitioner har indenfor omfanget af den foreliggende opfindelse følgende betydninger.

En alkylgruppe med 1-12 carbonatomer kan være ligekædet eller forgrenet og er fortrinsvis propylen, butylen, pentylen, hexylen eller heptylen, hvor de nævnte grupper kan være usubstituerede eller substituerede med en eller flere lavalkylgrupper, idet summen af carbonatomerne er højst 12.

Ved phenylen forstås 1,2-, 1,3- eller fortrinsvis 1,4-phenylen.

Pyridyl betyder 2-, 3- eller 4-pyridyl, især 3-pyridyl.

Udtrykket "lav" anvendt i forbindelse med de ovenfor og i det følgende anførte organiske grupper, rester eller forbindelser betyder sådanne med højst 7, fortrinsvis 4, især 1, 2 eller 3 carbonatomer.

En lavalkylen-(thio eller oxy)-phenylengruppe indeholder i alkylengruppen fortrinsvis 1-4, især 1 eller 2 carbonatomer.  
10 Lavalkylengruppen kan være ligekædet eller forgrenet.

En lavalkylgruppe indeholder fortrinsvis 1-4 carbonatomer og betyder f.eks. ethyl, propyl eller butyl, især methyl.

15 En lavalkoxygruppe indeholder fortrinsvis 1-4 carbonatomer og er f.eks. ethoxy, propoxy eller især methoxy.

En lavalkoxycarbonylgruppe indeholder fortrinsvis 1-4 carbonatomer i alkoxydelen og betyder f.eks. methoxycarbonyl  
20 eller isopropoxycarbonyl, især ethoxycarbonyl.

Halogen er fortrinsvis fluor eller chlor, men kan også være brom eller iod.

25 Salte er fortrinsvis terapeutisk anvendelige salte, f.eks. metalsalte eller ammoniumsalte af forbindelserne med formlen I, som indeholder frit carboxy, især alkalimetal- eller jordalkalimetsalte, f.eks. natrium-, kalium-, magnesium- eller calciumsalte, i første række let krystalliserende  
30 ammoniumsalte. Disse er afledt af ammoniak eller organiske aminer, f.eks. mono-, di- eller tri-lav-(alkyl, cycloalkyl eller hydroxyalkyl)-aminer, lavalkylendiaminer eller (hydroxy-lavalkyl eller aryl-lavalkyl)-lavalkylammoniumbaser, såsom methylamin, diethylamin, triethylamin, dicyclohexyl-  
35 amin, triethanolamin, ethylendiamin, tris-(hydroxymethyl)-aminomethan eller benzyl-trimethylammoniumhydroxid. De

nævnte forbindelser med formlen I danner syreadditionssalte. Disse fremstilles fortrinsvis med sådanne syrer, der fører til terapeutisk anvendelige syreadditionssalte. Syrer, som giver terapeutisk anvendelige syreadditionssalte, er f.eks. stærke mineralsyrer, såsom hydrogenhalogenidsyrer, f.eks. hydrogenchloridsyre eller hydrogenbromidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, salpetersyre eller perchlorsyre, eller organiske syrer, såsom aliphatiske eller aromatiske carboxylsyrer eller sulfonsyrer, f.eks. myresyre, eddikesyre, propionsyre, ravsyre, glycolsyre, mælkesyre, æblesyre, vinsyre, gluconsyre, citronsyre, maleinsyre, fumarsyre, pyrodruesyre, phenyleddikesyre, benzoesyre, 4-aminobenzoesyre, anthranilsyre, 4-hydroxybenzoesyre, salicylsyre, 4-aminosalicylsyre, pamoesyre, nicotinsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, hydroxyethansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, naphthalensulfonsyre, sulfanilsyre eller cyclohexylsulfaminsyre, eller ascorbinsyre.

De omhandlede forbindelser har værdifulde farmakologiske egenskaber, f.eks. kardiovaskulære virkninger, idet de selektivt hæmmer thromboxandannelsen i pattedyr. Denne hæmning fremkommer som følge af selektiv formindskelse af thromboxan-syntetase-koncentrationen. Forbindelserne er derfor nyttige til behandling af sygdomme, som reagerer på thromboxan-syntetase-hæmning i pattedyr. Sådanne sygdomme er i første række kardiovaskulære forstyrrelser, såsom thrombose, arteriosclerose, coronarkramper, cerebrale iskæmiske anfald, migræne og andre vaskulære hovedsmerter, myocardiiefarkt, angina pectoris og hypertension.

Disse virkninger kan påvises ved in vitro-forsøg eller in vivo-dyreforsøg, fortrinsvis med pattedyr, f.eks. marsvin, mus, rotter, katte, hunde eller aber. De nævnte forbindelser kan indgives enteralt eller parenteralt, fortrinsvis oralt eller subkutant, intravenøst eller intraperitonealt, f.eks. ved hjælp af gelatinekapsler eller i form af stivelsesholdige suspensioner eller vandige opløsninger. Den

anvendte dosis kan ligge i området fra omkring 0,01 til 100 mg/kg/dag, fortrinsvis ca. 0,05 til 50 mg/kg/dag, især ca. 0,1 til 25 mg/kg/dag.

In vitro-hæmningen af thromboxan-syntetase-enzymet kan  
5 påvises analogt med fremgangsmåden ifølge Sun, Biochem. Biophys. Res. Comm. 74, 1432 (1977). Testmetoden gennemføres på følgende måde:

$^{14}\text{C}$ -Arachidonsyre inkuberes med et enzymblandingspræparat bestående af solubiliseret og partielt rensset prostaglandin-cyclooxygenase fra sædblærer fra får og af et råt mikro-  
10 sompræparat af thromboxan-syntetase fra lyserede blodplader fra mennesker. Forsøgsforbindelsen (opløst i en puffer eller om nødvendigt i lidt ethanol) sættes til inkubationsmediet. Ved inkubationsperiodens afslutning (30 minutter) reduceres prostaglandin  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) ved tilsætning af natriumborhydrid til en blanding af prostaglandin  $\text{F}_2\alpha$  og  $\text{F}_2\beta$   
15 [ $\text{PGF}_2(\alpha+\beta)$ ]. De radioaktive produkter og overskud af substrat ekstraheres med ethylacetat, og ekstrakten inddampes til tørhed. Remanensen opløses i acetone, sættes dråbevis til tyndtlagsplader og kromatograferes med et opløsningsmiddelsystem bestående af toluen:acetone:iseddike  
20 [100:100:3 (rumfang)]. De radioaktive zoner lokaliseres. Zonerne med thromboxan  $\text{B}_2$  ( $\text{TxB}_2$ ) og  $\text{PGF}_2\alpha+\beta$  overføres til scintillationsrør for væsker og tælles. Kvotienten af talværdierne for  $\text{TxB}_2/\text{PGF}_2\alpha+\beta$  beregnes for hver koncentration af forsøgsforbindelsen, og  $\text{IC}_{50}$ -værdien bestemmes  
25 grafisk. Denne værdi er den koncentration af forsøgsforbindelsen, ved hvilken kvotienten  $\text{TxB}_2/\text{PGF}_2\alpha+\beta$  reduceres til 50% af kontrolværdien.

In vitro-virkningen på prostaglandin-cyclo-oxygenase bestemmes ved en modifikation af fremgangsmåden ifølge Takeguchi et al., som er beskrevet i Biochemistry 10, 2372 (1971). Testmetoden er som følger:

Lyofiliserede sædblære-mikrosomer fra får anvendes som prostaglandinsyntetiserende enzympræparat. Der foretages måling af omdannelsen af  $^{14}\text{C}$ -arachidonsyre i  $\text{PGE}_2$ . Forsøgsforbindelserne (opløst i en puffer, eller om nødvendigt i lidt ethanol) sættes til inkubationsblandingen. Prostaglandinerne ekstraheres og adskilles ved tyndtlagskromatografi. Pladerne undersøges, de radioaktive zoner, som svarer til  $\text{PGE}_2$ , overføres til scintillationsrør for væsker, og radioaktiviteten bestemmes.  $\text{IC}_{50}$ -værdien for hæmningen bestemmes grafisk. Denne værdi betyder den koncentration af forsøgsforbindelsen, som formindsker mængden af det syntetiserede  $\text{PGE}_2$  med 50%.

In-vitro-virkningen på prostacyclin- $(\text{PGI}_2)$ -syntetase bestemmes analogt med fremgangsmåden ifølge Sun et al., Prostaglandins 14, 1055 (1977). Forsøgsmetoden er som følger:

$^{14}\text{C}$ -Arachidonsyre inkuberes med en enzymblending bestående af solubiliseret og partielt rensset prostaglandin-cyclooxygenase fra sædblærer fra får og af rå  $\text{PGI}_2$ -syntetase i form af en mikrosomfraktion fra aorta fra kvæg.

Forsøgsforbindelsen (opløst i en puffer, eller om nødvendigt i lidt ethanol) sættes til inkubationsblandingen. Reaktionsblandingen inkuberes i 100 mM tris·HCl (pH-værdi 7,5) i 30 minutter ved  $37^\circ\text{C}$ , syrnes til pH-værdien 3 og ekstraheres med ethylacetat. Ekstrakten inddampes til tørhed, remanensen opløses i acetone og anbringes på tyndtlagsplader og kromatograferes med et af Sun et al. beskrevet opløsningsmiddelsystem. De radioaktive zoner lokaliseres ved hjælp af en detektor. Zonerne svarende til 6-keto- $\text{PGF}_1\alpha$  (et stabilt slutprodukt fra prostacyclinbiotransformationen) og  $\text{PGE}_2$  overføres til scintillationsrør for væsker og tæles. Kvotienten for talværdien  $6\text{-keto-PGF}_1\alpha/\text{PGE}_2$  beregnes for hver koncentration af den anvendte forsøgsforbindelse.  $\text{IC}_{50}$ -værdien for hæmningen bestemmes grafisk. Denne værdi er den koncentration af forsøgsforbindelsen, som reducerer kvotienten  $6\text{-keto-PGF}_1\alpha/\text{PGE}_2$  til 50% af kontrolværdien.

Hæmningen af syntesen og formindskelsen af thromboxan-plasmakoncentrationen bestemmes in vivo ved indgift af forsøgsforbindelsen til rotter (analogt med den af Tai et al. i Annual. Biochem. 87, 343, 1978, og af Salmon i Prostaglandins 15, 383, 1978, beskrevne fremgangsmåde) på følgende måde:

- Rotter behandles med forsøgsforbindelsen eller bærematerialet, og 2 timer senere foretages intravenøs injektion af ionophor A 23187 (0,5 mg/kg). 2 minutter efter
10. ionophor-injektionen udtages blod fra dyrene til analyse. I en bestemt enkeltmængde af hver plasmaprøve bestemmes thromboxan  $B_2$  og fra andre enkeltmængder bestemmes 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ , de stabile metaboliter af thromboxan  $A_2$  eller prostacyclin (PGI $_2$ ) ved radioimmunoanalyse.
- 15 Forbindelserne med formlen I er yderst virksomme og selektive thromboxan-syntetase-inhibitorer. Ved virksomme dosiskoncentrationer og derover optræder der ingen væsentlig hæmning af hverken det fordelagtige prostacyclin-syntetase-enzymssystem eller prostaglandin-cyclooxygenase-enzymssystemet. Der sker overraskende en signifikant for-
- 20 øgelse af prostacyclin-koncentrationen.

IC $_{50}$ -værdien for en af de omhandlede forbindelser, f.eks. for 1-(7-carboxyheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, er  $1,2 \times 10^{-8}$  mol for thromboxan-syntetase-hæmningen, medens

25 IC $_{50}$ -værdien for hæmningen af prostacyclin-syntetasen og prostaglandin-cyclooxygenasen i begge tilfælde er flere  $10$ 'er potenser større, nemlig ca.  $1 \times 10^{-7}$  mol.

Endvidere er IC $_{50}$ -værdien for thromboxan-syntetase-hæmningen  $2 \times 10^{-8}$  mol for 1-(5-carboxypentyl)-5-(2-carboxyethyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol og  $5 \times 10^{-8}$  mol for 1-(4-carboxybenzyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol,  $1 \times 10^{-9}$  mol for 1-(5-carboxypentyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol og  $1 \times 10^{-8}$  mol for 1-(5-carbamoyl-pentyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol,  $2,6 \times 10^{-8}$  mol for 1-[2-(4-carboxy-

35 phenoxy)-ethyl]-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol og  $5,8 \times 10^{-8}$



mol for 1-[2-(4-carboxyphenylthio)-ethyl]-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-hydrochlorid.

5 1-(7-Carboxyheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol og 1-(5-carboxypentyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, som er repræsentative eksempler på de omhandlede forbindelser, formindsker plasmakoncentrationen af thromboxan B<sub>2</sub> hos rotter ved en så lav oral dosis som 0,10 mg/kg med mere end 50%. Ved denne eller større orale doser konstateres en  
10 overraskende forøgelse af prostacyclin-plasmakoncentrationen.

Som følge af de ovenfor anførte fordelagtige egenskaber er de omhandlede forbindelser yderst værdifulde som specifikke  
15 terapeutiske midler til pattedyr og mennesker.

Hæmningen af den på forskellig måde fremkaldte aggregation af blodplader og thrombocytopeni ved hjælp af de omhandlede forbindelser, f.eks. ved hjælp af 1-(7-carboxyheptyl)-  
20 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, viser forbindelsernes anvendelighed ved thromboemboli. Eksperimentelt betragtes en forlængelse af blødningstiden hos rotter som tegn på gunstig antithrombotisk virkning. Eksempelvis udviser 1-(7-carboxyheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol denne virkning  
25 ved oral indgift til rotter i en dosis på ca. 30 mg/kg.

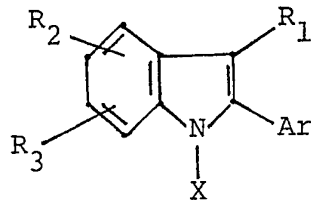
Med hensyn til de gunstige virkninger ved åndedrætsforstyrrelser kan henvises til, at de omhandlede forbindelser giver beskyttelse mod pludselig død, der indtræder som følge  
30 af lungeobstruktion fremkaldt af arachidonsyre. Således beskytter f.eks. 1-(7-carboxyheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol mus mod pludselig død ved en oral indgift i en dosis på 100 mg/kg.

35

Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

1) kondenserer en forbindelse med formlen

5

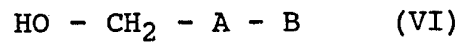


(V)

10

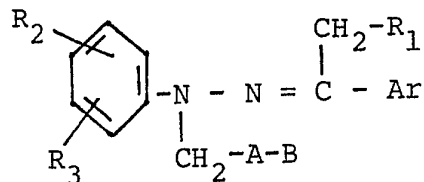
hvor X betyder hydrogen, alkalimetall eller tri-lavalkylsilyl, og  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og Ar har de ovenfor angivne betydninger, med et reaktionsdygtigt funktionelt derivat af en forbindelse med formlen

15



hvor A og B har de ovenfor angivne betydninger, eller  
2) ringslutter en forbindelse med formlen

20



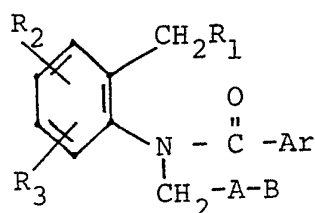
(VII)

25

hvor Ar,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , A og B har de ovenfor angivne betydninger, eller

30 3) cycliserer en forbindelse med formlen

35



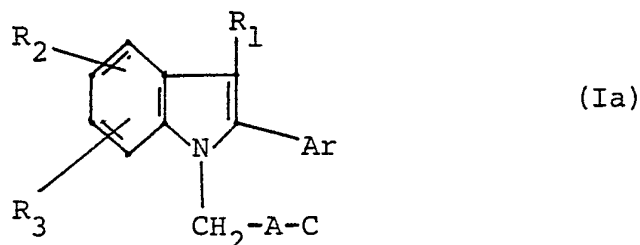
(VIII)

10

hvori Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A og B har de ovenfor angivne betydninger, eller

4) i en forbindelse med formlen

5



10

hvori A, Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har de ovenfor angivne betydninger, og C betyder en gruppe, som er forskellig fra B, og som kan omdannes til gruppen B, omdanner gruppen C til gruppen B, eventuelt under forlængelse af kæden A indenfor dennes definition, eller

15

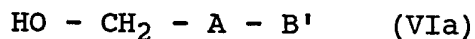
5) til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori R<sub>1</sub> betyder lavalkyl, Ar betyder pyridyl, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> hver for sig betyder hydrogen, halogen, carboxylavalkyl eller lavalkoxy-carbonyl-lavalkyl, A betyder alkylen med 1-12 C-atomer,

20

phenylen eller en direkte binding, og B betyder carboxy, lavalkoxycarbonyl, carbamoyl eller hydroxymethyl, kondenserer en forbindelse med formlen V, hvori X betyder hydrogen, og R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og Ar har de umiddelbart ovenfor i indledningen til denne variant angivne betydninger, med et

25

reaktionsdygtigt funktionelt derivat af en forbindelse med formlen

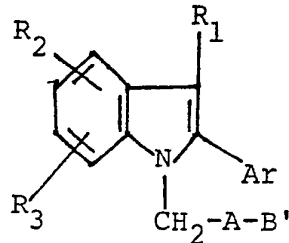


30

hvori A har den ovenfor i indledningen til denne variant angivne betydning, og B' betyder carboxy, lavalkoxycarbonyl, carbamoyl, mono- eller dilavalkyl-carbamoyl, hydroxymethyl, forethret hydroxymethyl, halogenmethyl, trialkoxymethyl eller cyan, og i en dannet forbindelse med formlen

35

5



(Ib)

- 10 hvori B' er forskellig fra B som defineret ovenfor i indledningen til denne variant, og R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A og Ar har de ovenfor i indledningen til denne variant angivne betydninger, omdanner gruppen B' til gruppen B, eventuelt under forlængelse af kæden A indenfor dens definition,
- 15 idet man, om ønsket eller om nødvendigt, midlertidigt beskytter en forstyrrende reaktionsdygtig gruppe ved alle disse fremgangsmåder, hvorefter man, om nødvendigt, omdanner en fremstillet forbindelse med formlen I til en anden forbindelse med formlen
- 20 I og/eller, om ønsket eller om nødvendigt, omdanner en fremstillet fri forbindelse til et salt eller et fremstillet salt til den fri forbindelse eller til et andet salt og/eller, om ønsket, adskiller en dannet blanding af isomere eller racemater i de enkelte isomere eller racemater
- 25 og/eller, om ønsket, opspalter dannede racemater i de optiske antipoder.

Kondensationen ifølge fremgangsmåde 1) gennemføres fortrinsvis under basiske betingelser, f.eks. med et basisk alkalimetalsalt eller et kvaternært ammoniumsalt, f.eks. tetra-

30 butyl-ammoniumhydroxid. Således omdannes f.eks. især forbindelser med formlen V, hvori X betyder hydrogen, fortrinsvis in situ med et reaktionsdygtigt metalliserende middel til reaktionsdygtige organometalmellemprodukter.

35

0

Man arbejder fortrinsvis med omkring 1 molækvivalent f.eks. af en stærk alkalimetalbase, såsom lithium-diisopropylamid, natriumhydrid eller kalium-tert-butoxid, i et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid eller tetrahydrofuran, i et temperaturområde fra -50 til 75, fortrinsvis fra -25 til 50°C.

Kondensationen af den dannede reaktionsdygtige organometalforbindelse med formlen V med et reaktionsdygtigt funktionelt derivat af en forbindelse med formlen VI gennemføres i et temperaturområde fra ca. -25 til ca. 50, fortrinsvis fra ca 0 til ca. 30°C. Når B betyder carboxy, carbamoyl, hydroxycarbamoyl eller mono-lavalkyl-carbamoyl, anvender man yderligere f.eks. 1 molækvivalent af metalliseringsmidlet.

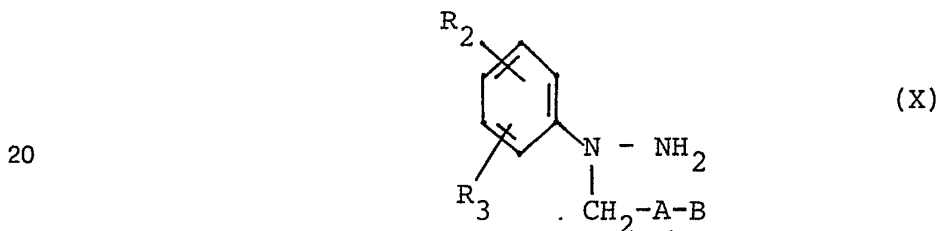
Udgangsforbindelserne med formlen V, hvori X betyder hydrogen, er enten kendt, f.eks. fra beskrivelsen til US-patent nr. 3.468.894, J. Chem. Soc. 1955, 2865 og Bull. Soc. Chim. France 1969, 4154, eller de fremstilles analogt med den velkendte indolsyntese ifølge Fischer ud fra tilsvarende, eventuelt substituerede phenylhydraziner og ketoner med formlen  $\text{ArCOCH}_2\text{R}_1$  i nærværelse af kondensationsmidler, f.eks. ethanolisk saltsyre eller polyphosphorsyre.

Udgangsforbindelser med formlen VI eller de i det følgende omtalte med formlen VIa er kendte eller hidtil ukendte forbindelser. I sidstnævnte tilfælde kan de fremstilles på i og for sig kendt måde, f.eks. som anført i beskrivelsen til US-patent nr. 4.256.757 eller i beskrivelsen til GB-patentansøgning nr. 2.016.452A, eller som beskrevet i de efterfølgende eksempler.

35

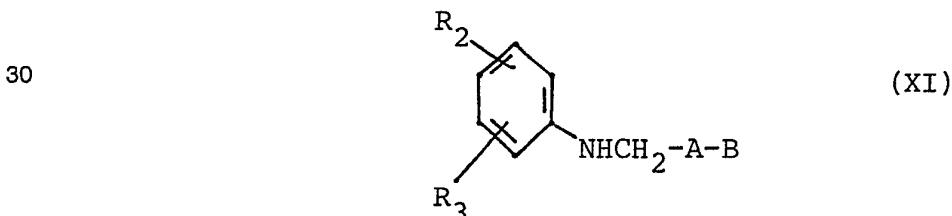
0 Ringslutningen af udgangsforbindelserne med formelen VII i-  
 følge fremgangsmåde 2) gennemføres termisk eller fortrins-  
 vis i nærværelse af et surt kondensationsmiddel ifølge  
 den velkendte Fischer-indolsyntese, f.eks. som beskrevet  
 5 i Heterocyclic Compunds, Indoles Part I, udgivet af W. J.  
 Houlihan, side 232-317. Omsætningen gennemføres fortrins-  
 vis i nærværelse af hydrogenhalogenider, f.eks. ethanolisk  
 saltsyre, eller polyphosphorsyre, eventuelt i et indiffe-  
 rent opløsningsmiddel, ved temperaturer mellem ca. 50 og  
 10 100°C.

Hydrazonudgangsforbindelserne med formelen VII enten isoleres eller  
 fortrinsvis fremstilles in situ ved kondensation af en ke-  
 ton med formelen  $\text{Ar-COCH}_2\text{R}_1$ , hvori Ar og  $\text{R}_1$  har de ovenfor  
 15 angivne betydninger, med en substitueret hydrazin med  
 formelen



hvori A, B,  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_3$  har de ovenfor angivne betydninger,  
 fortrinsvis i nærværelse af en sur katalysator.

25 Hydrazinudgangsforbindelserne med formelen X fremstilles for-  
 trinsvis f.eks. ved nitrosering af tilsvarende substitu-  
 erede aniliner med formelen



hvori symbolerne A, B,  $\text{R}_2$  og  $\text{R}_3$  har de ovenfor angivne be-  
 35 tydninger, og efterfølgende reduktion af N-nitroso-deri-  
 vatet, f.eks. med zink i eddikesyre eller under anvendelse  
 af en anden i og for sig kendt fremgangsmåde.

0 Når de nævnte mellemprodukter indeholder generende reaktionsdygtige grupper, såsom hydroxy- eller aminogru-  
per, kan sådanne grupper fortrinsvis midlertidigt beskyttes  
på velkendt måde på et vilkårligt trin ved hjælp af let  
fraspaltelige beskyttelsesgrupper, f.eks. i form af estere  
5 eller amider.

Cycliseringen ifølge fremgangsmåde 3) gennemføres under  
betingelserne for indolsyntesen ifølge Madelung, f.eks.  
10 som beskrevet i Heterocyclic Compounds, Indoles Part I,  
udgivet af W. J. Houlihan, side 385-396. Den intramole-  
kylære cyclisering gennemføres fortrinsvis i nærværelse  
af en stærk base, f.eks. natrium-ethoxid, natriumamid eller  
kalium-tert-butoxid, fordelagtigt ved forhøjet temperatur,  
f.eks. ca. 300°C eller i et indifferent højt kogende opløs-  
15 ningsmiddel, f.eks. tetrahydronaphthalen.

Udgangsforbindelserne med formlen VIII fremstilles ved acy-  
lering af substituerede aniliner med den ovenfor anførte  
20 formel XI med en forbindelse med formlen ArCOOH eller et  
reaktionsdygtigt funktionelt derivat deraf.

Omdannelsen af en forbindelse med formlen Ia ifølge frem-  
25 gangsmåde 4), hvori C er forskellig fra B, til en forbin-  
delse med formlen I og den fakultative omdannelse af en  
fremstillet forbindelse med formlen I til en anden omhand-  
let forbindelse gennemføres under anvendelse af i og for  
sig kendte kemiske fremgangsmåder og/eller som her be-  
30 skrevet.

Omdannelige grupper C er fortrinsvis trialkoxymethyl, for-  
estret hydroxymethyl, forethret hydroxymethyl, halogen-  
methyl, cyan, 2-oxazolinyll, dihydro-2-oxazolinyll, lav-  
35 alkanoyloxymethyl, acetyl, methyl, carboxycarbonyl, tri-  
halogenacetyl, di-lavalkoxymethyl, alkylendioxymethyl, vi-  
nyll, alkynyll, forestret carboxy og amideret carboxy.

0

Udgangsforbindelserne med formlen Ia fremstilles ifølge fremgangsmåde 1) til 3) eller som her beskrevet under anvendelse af i og for sig kendt kemiske fremgangsmåder.

5

De enkelte definitioner i de ovenfor beskrevne fremgangsmåder har følgende betydning:

I et reaktionsdygtigt funktionelt derivat af en alkohol med formlen VI eller VIa er hydroxygruppen eksempelvis forestret med en stærk uorganisk eller organisk syre, først og fremmest med en hydrogenhalogenidsyre, f.eks. hydrogenchloridsyre, hydrogenbromidsyre eller hydrogeniodidsyre, en aliphatisk eller aromatisk sulfonsyre, f.eks. methansulfonsyre eller p-toluensulfonsyre. Disse forbindelser fremstilles på i og for sig kendt måde.

15

Trialkoxymethyl betyder fortrinsvis tri(lavalkoxy)-methyl, især triethoxy- eller trimethoxy-methyl.

20

Forethret hydroxymethyl betyder fortrinsvis tertiær lavalkoxymethyl, lavere alkoxy-alkoxymethyl, f.eks. methoxymethoxymethyl, 2-oxa- eller 2-thiacycloalkoxymethyl, især 2-tetrahydropyranyloxymethyl.

25

Forestret hydroxymethyl betyder fortrinsvis lavalkanoyloxymethyl, fordelagtigt halogenmethyl, især chlormethyl, men også brommethyl eller iodmethyl.

30

Et alkalimetal betyder fortrinsvis lithium, men kan dog også være kalium eller natrium.

35

Mellemprodukter med formlen Ia eller Ib, hvori C eller B' betyder halogenmethyl, kan fortrinsvis omsættes på i og for sig kendt måde, fortrinsvis med et alkalimetalcyanid, f.eks. kaliumcyanid. Derved fås forbindelser med



0 formlen Ia eller Ib, hvori kæden er forlænget med et carbonatom, og C eller B' betyder cyan. Disse kan igen på i og for sig kendt måde omdannes til forbindelser med form-  
5 len I, hvori B betyder carboxy, alkoxy-carbonyl eller carbamoyl.

Således kan forbindelser med formlen Ia eller Ib, hvori C eller B' betyder cyan (nitriler), omdannes til forbindelser med formlen I, hvori B betyder carboxy, ved hydro-  
10 lyse med uorganiske syrer, f.eks. med hydrogenhalogenid-syrer, såsom hydrogenchloridsyre, eller svovlsyre i vandig opløsning, eller fortrinsvis ved hydrolyse med vandige alkalimetahydroxider, f.eks. kaliumhydroxid, ved tilbage-  
svalingstemperatur.

15 Omdannelsen af de nævnte nitriler til forbindelser med formlen I, hvori B betyder lavalkoxy-carbonyl, gennemføres fortrinsvis ved behandling med en lavalkanol, f.eks. vandfrit ethanol, i nærværelse af en stærk syre, f.eks. hydrogen-  
20 chloridsyre, fortrinsvis under tilbagesvaling, med efterfølgende forsigtig hydrolyse med vand.

Omdannelsen af de nævnte nitriler til forbindelser med formlen I, hvori B betyder carbamoyl, gennemføres fortrinsvis  
25 ved behandling med et alkalimetahydroxid, f.eks. fortyndet natriumhydroxid, og hydrogenperoxid, fortrinsvis ved stuetemperatur.

Mellemprodukter med formlen Ia eller Ib, hvori C eller B' 30 betyder halogenmethyl, f.eks. chlormethyl, kan omdannes til forbindelser med formlen I, hvori B betyder carboxy, og kæden er forlænget med 2 carbonatomer, først ved behandling f.eks. med et dilavalkyl-malonat, f.eks. diethyl-  
malonat, i nærværelse af en base, f.eks. kaliumcarbonat eller 35 natriumethoxid, i et opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, fortrinsvis ved en temperatur mellem 50 og 100°C,

0 til substituerede di-lavalkylmalonater. Disse hydrolyseres  
derpå med en vandig base, f.eks. fortyndet natriumhydroxid-  
opløsning, til den tilsvarende malonsyre, som decarboxyleres  
under standardbetingelser, f.eks. ved opvarmning i xylenop-  
5 løsnings, til forbindelsen med formlen I, hvori B betyder  
carboxy. Anvender man i stedet for malonsyre-di-lavalkyl-  
esteren en cyaneddikesyre-lavalkylester, får man de til-  
svarende forbindelser med formlen Ia eller Ib, hvori C  
eller B' betyder cyan.

10 Forbindelser med formlen I, hvori B betyder lavalkoxy-  
carbonyl, kan amidere med ammoniak, mono- eller dilav-  
alkylaminer, f.eks. methylamin eller dimethylamin, i et  
indifferent opløsningsmiddel, f.eks. en lavalkanol, såsom  
15 butanol, eventuelt ved forhøjet temperatur, til forbindelser  
med formlen I, hvori B betyder carbamoyl.

Omdannelsen af forbindelser med formlen I eller Ib, hvori  
20 B eller B' betyder lavalkoxycarbonyl, cyan, usubstitueret  
mono- eller dilavalkylcarbamoyl, til forbindelser med form-  
len I, hvori B betyder carboxy, gennemføres fortrinsvis ved  
hydrolyse med uorganiske syrer, f.eks. med hydrogenhalogenid-  
syrer eller svovlsyre, eller med vandige baser, fortrinsvis  
25 med alkalimetahydroxider, f.eks. lithium- eller natrium-  
hydroxid.

Forbindelser med formlen I, hvori B betyder carboxy eller  
lavalkoxycarbonyl, kan reduceres med simple eller komplekse  
30 letmetalhydrid, f.eks. med lithiumaluminiumhydrid, alan  
eller diboran, til forbindelser med formlen I, hvori B bety-  
der hydroxymethyl. Alkoholene kan også fremstilles ved  
egnet solvolyse af mellemprodukter med formlen Ia, hvori  
C betyder halogenmethyl, ved behandling f.eks. med et alka-  
35 limetalhydroxid, f.eks. lithium- eller natriumhydroxid.

0

De ovenfor nævnte alkoholer kan igen omdannes til forbindelser med formlen I, hvori B betyder carboxy, med konventionelle oxidationsmidler, fortrinsvis med pyridinium-dichromat i dimethylformamid ved stuetemperatur.

5

Frie carboxylsyrer kan forestres med lavalkanoler, f.eks. ethanol i nærværelse af en stærk syre, f.eks. svovlsyre, fortrinsvis ved forhøjet temperatur, eller med diazo-lavalkaner, f.eks. diazomethan, i et opløsningsmiddel, f.eks. ethylether, fortrinsvis ved stuetemperatur, til de tilsvarende estere, nemlig til sådanne forbindelser med formlen I, hvori B betyder lavalkoxycarbonyl.

Endvidere kan de frie carboxylsyrer omdannes ved behandling af deres reaktionsdygtige mellemprodukter, f.eks. et acrylhalogenid, såsom et syrechlorid, eller et blandet anhydrid, f.eks. et anhydrid afledt af en halogenkulsyre-lavalkylester, f.eks. chlormyresyre-ethylester, med ammoniak, mono- eller dilavalkylaminer i et indifferent opløsningsmiddel, f.eks. methylenchlorid, fortrinsvis i nærværelse af en basisk katalysator, f.eks. pyridin, til forbindelserne med formlen I, hvori B betyder usubstitueret carbamoyl, mono- eller di-(lavalkyl)-carbamoyl.

25

Forbindelser med formlen I, hvori B betyder carboxy, kan ved den velkendte Arndt-Eistert-syntese omdannes til forbindelser med formlen I, hvori B betyder carboxy, og kæden indeholder et yderligere carbonatom. Der foretages især behandling af et reaktionsdygtigt funktionelt derivat af den som udgangsmateriale anvendte carboxylsyre, f.eks. syrechloridet, med diazomethan, f.eks. i diethylether, hvorved der dannes en forbindelse med formlen Ia, hvori C betyder diazoacetyl. Omdannelse med f.eks. sølvoxid fører til de nævnte carboxylsyrer med formlen I, hvor kæden A indeholder et yderligere carbonatom.

35

0 Grupper, som kan omdannes til en carboxygruppe, er f.eks.  
forestrede carboxygrupper, anhydridiserede carboxygrupper,  
herunder tilsvarende grupper af asymmetriske og indre anhy-  
drider, amiderede carboxygrupper, cyan, amidinogru-  
5 herunder cycliske amidinogru-  
ethergrupper, herunder cycliske iminoethergrupper, såsom  
f.eks. med lavalkyl substituerede 2-oxazolinyl- eller di-  
hydro-2-oxazolinylgrupper, endvidere methyl, hydroxymeth-  
yl, forethret hydroxymethyl, lavalkanoyloxymethyl, tri-  
10 alkoxymethyl, acetyl, trihalogenacetyl, halogenmethyl,  
carboxycarbonyl (COCOOH), formyl (CHO), di-lavalkoxymethyl,  
alkylendioxymethyl, vinyl, ethynyl eller diazoacetyl. Ved  
omdannelsen til carboxygruppen kan kæden A samtidig forlæn-  
ges indenfor dennes definition.

15 Forestrede carboxygrupper foreligger fortrinsvis i form af  
lavalkylestere, f.eks. methyl-, ethyl-, n- eller iso-(prop-  
yl eller butyl)-ester. Endvidere foreligger de i form af  
substituerede lavalkylestere, f.eks.  $\omega$ -amino-,  $\omega$ -mono- el-  
20 ler dimethylamino-,  $\alpha$ -carboxy- eller  $\alpha$ -carbethoxy- (ethyl,  
propyl eller butyl)-ester. Andre estere er aryl-lavalkyles-  
tere, f.eks. benzyl-, (methyl-, methoxy-, chlor)-substitu-  
eret benzyl- og pyridylmethylester, lavalkanoyloxy-lavalkyl-  
estere, f.eks. pivaloyloxymethylester, 3-phthalidyl- og  
25 med methyl, methoxy eller chlor substitueret 3-phthalidyl-  
ester, som er afledt af tilsvarende 3-hydroxy-phthalsyre-  
estere, (hydroxy, lavalkanoyloxy, lavalkoxy)-substituerede  
lavalkoxy-methylestere, f.eks.  $\beta$ -(hydroxy, acetyloxy, meth-  
oxy)-ethoxymethylester, bicycloalkoxycarbonyl-lavalkylestere,  
30 f.eks. sådanne, der er afledt af bicycliske monoterpenoid-  
alkoholer, f.eks. usubstituerede eller med lavalkyl sub-  
stituerede bicyclo[2,2,1]heptyloxycarbonyl-lavalkylestere,  
fortrinsvis bornyloxycarbonylmethylester, samt halogen-  
substituerede lavalkylestere, f.eks. trichlorethyl- eller  
35 iodethylester.

0 Amiderede carboxygrupper er fortrinsvis carboxygrupper  
i form af usubstituerede amider, N-mono- eller di-lav-  
alkylamider, f.eks. mono- eller di-methylamider, tertiære  
amider, som eksempelvis er afledt af pyrrolidin, piperidin  
5 eller morpholin, med  $\alpha$ -carbolavalkoxy eller carboxy sub-  
stituerede lavalkylamider, f.eks. mono-N-(carboethoxy-  
methyl)-amider, og mono-N-(carboxymethyl)-amider,  $\alpha$ -carbo-  
lavalkoxy- eller carboxy-substituerede aryl-lavalkylamider,  
f.eks. (carboethoxy eller carboxy)-substituerede phenyleth-  
10 ylamider, samt amino-lavalkylamider, f.eks.  $\beta$ -aminoethyla-  
mider og  $\beta$ -(carbобенzyloxy-amino)-ethylamider.

Omdannelsen til carboxygruppen gennemføres på i og for sig  
kendt måde, f.eks. som beskrevet her eller i de efterføl-  
15 gende eksempler, f.eks. solvolytisk, såsom hydrolytisk  
eller acidolytisk, eller reduktivt (forestrede carboxygrup-  
per). Således omdannes f.eks. trichlorethyl- eller 2-iod-  
ethylester ved reduktion, f.eks. med zink og en carboxyl-  
syre i nærværelse af vand til carboxylsyren. Benzyleste-  
20 re eller nitro-benzylestere kan omdannes til carboxygrup-  
pen ved katalytisk hydrogenering, i sidstnævnte tilfælde  
også med kemiske reduktionsmidler, f.eks. natriumdithionit  
eller med zink og en carboxylsyre. Endvidere kan f.eks.  
tert-butylestere også spaltes f.eks. med trifluoreddike-  
25 syre.

Ved reduktionen af gruppen C kan en alkenylen- eller alkyn-  
ylenkæde A omdannes til den tilsvarende alkylenkæde.

30 Endvidere kan forbindelser med formlen Ia, hvori C betyder  
acetyl, oxidativt spaltes til de tilsvarende forbindelser  
med formlen I, hvori B betyder carboxy. Først omdannes  
udgangsforbindelsen til en forbindelse med formlen Ia,  
hvori C betyder trihalogenacetyl, f.eks. tribrom- eller  
35 triiodacetyl, f.eks. ved behandling med natriumhypobromit,  
hvorefter der spaltes, f.eks. med en vandig base, f.eks.  
natriumhydroxid.

0 Udgangsforbindelser med formlen Ia, hvori C betyder acetyl,  
kan fremstilles ud fra forbindelser med formlen Ia, hvori  
C betyder halogenmethyl, ved behandling med en aceteddike-  
syre-lavalkylester, f.eks. aceteddikesyreethylester, i nær-  
5 værelse af en base, f.eks. natriumhydrid, og efterfølgende  
hydrolyse med en stærk base, f.eks. med vandigt natrium-  
hydroxid.

De nævnte forbindelser kan også fremstilles ved kondensa-  
10 tion af en forbindelse med formlen Ia, hvori C betyder cyan,  
med f.eks. et Grignard- eller et andet organometalreagens,  
f.eks. methylmagnesiumbromid, under standardbetingelser.

Udgangsforbindelser med formlen Ia, hvori C betyder carb-  
15 oxycarbonyl (COCOOH), omdannes ved termisk behandling eller  
ved oxidation til forbindelserne med formlen I, hvori B be-  
tyder carboxy. Ved denne omdannelse opvarmes udgangsfor-  
bindelsen til en forhøjet temperatur, f.eks. ca. 200°C,  
i nærværelse af glaspulver, eller den behandles f.eks.  
20 med natriumhydrogenperoxid i nærværelse af et basisk  
middel, f.eks. natriumhydroxid.

Udgangsforbindelserne med formlen Ia, hvori C betyder COCOOH,  
kan eksempelvis fremstilles ved kondensation af en forbin-  
25 delse med formlen Ia, hvori C betyder halogenmethyl, med  
f.eks. 2-ethoxycarbonyl-1,3-dithian, og efterfølgende oxida-  
tiv hydrolyse, f.eks. med N-bromsuccinimid i vandig ace-  
tone, og derefter ved behandling med fortyndet vandig  
natriumhydroxidopløsning.

30 Forbindelser med formlen Ia, hvori C betyder formyl, di-lav-  
alkoxy-methyl, eller alkylendioxymethyl (formyl beskyttet  
i form af en acetal), f.eks. dimethylacetal, oxideres f.eks.  
med sølvnitrat, pyridiniumdichromat eller ozon til for-  
35 bindelserne med formlen I, hvori B betyder carboxy.

0 Forbindelser med formlen Ia, hvori C betyder vinyl, omdannes til forbindelserne med formlen I, hvori B betyder carboxy, idet der først foretages ozonolyse til dannelselse af forbindelserne med formlen I, hvori B betyder formyl, som derefter oxideres til forbindelserne med formlen I, hvori B betyder carboxy.

Udgangsforbindelser med formlen Ia, hvori C betyder vinyl, kan også behandles med nikkelcarbonyl og carbonmonoxid under højt tryk, hvorved man får forbindelser med formlen I, hvori B betyder carboxy, og hvor kæden A ved siden af carboxygruppen indeholder en dobbeltbinding.

Forbindelser med formlen Ia, hvori C betyder ethynyl, kan behandles med en stærk base, f.eks. butyllithium, derefter kondenseres med carbondioxid eller en halogenmyresyre-lavalkylester, f.eks. chlormyresyreethylester, og derefter hydrolyseres. På denne måde fås forbindelser med formlen I, hvori B betyder carboxy, og kæden A indeholder en tredobbelt binding i nabostilling til carboxygruppen.

Forbindelser med formlen Ia, hvori C betyder halogenmethyl, kan omdannes til de tilsvarende organometalmellemprodukter, f.eks. kobber- eller magnesiumderivater, på i og for sig kendt måde.

Ved kondensation f.eks. af et fremstillet organisk magnesium-(Grignard)-reagens, f.eks. med en forbindelse med formlen Ia, hvori C f.eks. er omdannet til  $\text{CH}_2\text{MgCl}$ , med carbondioxid fås en forbindelse med formlen I, hvori B betyder carboxy, og kæden er forlænget med et carbonatom.

Ved kondensation af det nævnte Grignard-reagens med f.eks. en halogeneddikesyre-lavalkylester, f.eks. bromeddikesyreethylester, og efterfølgende hydrolyse fås en forbindelse med formlen I, hvori B betyder carboxy, og kæden er forlænget med 2 carbonatomer.

0

Det nævnte Grignard-reagens kan kondenseres i nærværelse af et kobber-I-halogenid, f.eks. kobber-I-chlorid, med en  $\alpha, \beta$ -umættet syre eller en ester, f.eks. med propiolsyre eller acrylsyre, hvorved man får en forbindelse med form-  
5 len I, hvori B betyder carboxy, og hvor kæden er forlænget med 3 carbonatomer.

Forbindelser med formlen I, hvori A betyder lavalkylen eller en direkte binding, og B betyder hydroxymethyl, som  
10 reaktionsdygtigt funktionelt derivat, kan kondenseres med en lavalkanol (eller thiol), eller en phenol (eller thiophenol) (som er substitueret med B på passende måde), fortrinsvis i nærværelse af en stærk base. Der fås for-  
bindelser med formlen I, hvori A betyder lavalkylen-(thio  
15 eller oxy)-phenylen, phenylen-(thio eller oxy)-lavalkylen eller lavalkylen-(thio eller oxy)-lavalkylen.

De ovenfor nævnte reaktioner gennemføres på i og for sig  
20 kendt måde, i nærværelse eller fraværelse af fortyndingsmidler, fortrinsvis i sådanne, som er indifferente overfor reagenserne og opløser disse, katalysatorer, kondensationsmidler eller andre ovenfor anførte midler, og/eller i en indifferent atmosfære, under afkøling, ved stuetemperatur  
25 eller ved forhøjet temperatur, fortrinsvis ved kogepunktet for det anvendte opløsningsmiddel, ved normalt eller forhøjet tryk. De foretrukne opløsningsmidler, katalysatorer og reaktionsbetingelser fremgår af de efterfølgende eksempler.

30

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen omfatter ligeledes sådanne udførelsesformer, ved hvilke et udgangsmateriale dannes under reaktionsbetingelserne, eller hvor en udgangsforbindelse anvendes i form af et salt eller en optisk ren an-  
35 tipode.



0

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes fordelagtigt sådanne udgangsforbindelser, som fører til de ovenfor beskrevne særligt værdifulde forbindelser.

- 5 Alt efter valget af udgangsforbindelser og fremgangsmåder kan de hidtil ukendte forbindelser foreligge i form af en af de mulige isomere eller blandinger deraf. De kan f.eks. alt efter tilstedeværelsen af en dobbelt-
- 10 binding og antallet af asymmetriske carbonatomer foreligge som rene optiske isomere, f.eks. som antipoder, eller som blandinger af optiske isomere, f.eks. som racemater, blandinger af diastereomere, blandinger af racemater eller blandinger af geometriske isomere. De ovenfor anførte mulige isomere og deres blandinger er også omfattet af
- 15 opfindelsen. Mange specifikke isomere kan være foretrukket.

Fremstillede blandinger af diastereomere, blandinger af racemater eller geometriske isomere kan på basis af komponenternes fysisk-kemiske forskelle på i og for sig kendt måde

20 adskilles i de rene isomere, diastereomere, racemater eller geometriske isomere, f.eks. ved kromatografi og/eller fraktioneret krystallisation.

Dannede racemater kan endvidere adskilles i de optiske anti-

25 poder på i og for sig kendt måde, f.eks. ved omsætning af det sure slutprodukt med en optisk aktiv base, som danner salte med den racemiske syre. Disse salte kan f.eks. ved fraktioneret krystallisation adskilles i de diastereomere salte. Fra sidstnævnte kan de optisk aktive syre-antipoder

30 frigøres ved syrning. Basiske racemiske produkter kan adskilles på tilsvarende måde, f.eks. ved adskillelse af de diastereomere salte med en optisk aktiv syre og frigørelse af den optisk aktive base med en base. Racemiske forbindelser kan således spaltes i de optiske antipoder, f.eks.

35 ved fraktioneret krystallisation af d- eller l-(tartrater,

0 mandelater, camphersulfonater), eller af d- eller l-( $\alpha$ -meth-  
ylbenzylamin, cinchonidin, cinchonin, quinin, quinidin,  
ephedrin, dehydroabietylamin, brucin eller strychnin)-salte.  
Af de to antipoder isoleres fortrinsvis den antipode, som  
5 har den kraftigste virkning.

Endelig kan de omhandlede forbindelser fås i fri form  
eller i form af salte. En fremstillet fri base kan omdan-  
nes til det tilsvarende syreadditionssalt, fortrinsvis  
10 med syrer, som fører til terapeutisk anvendelige syre-  
additionssalte, eller med anionbyttere. Dannede salte kan  
omdannes til de tilsvarende fri baser, f.eks. ved behand-  
ling med en stærkere base, såsom med et metalhydroxid el-  
ler ammoniumhydroxid eller et basisk salt, f.eks. et  
15 alkålimetalhydroxid eller -carbonat, eller en kationbyt-  
ter. En forbindelse med formlen I, hvori B betyder carb-  
oxy, kan også omdannes til de tilsvarende metal- eller  
ammoniumsalte. Disse eller andre salte, f.eks. picraterne,  
kan også anvendes til rensningen af de dannede frie baser.  
20 Baserne omdannes til salte, saltene isoleres, og baserne  
frigøres fra saltene.

Som følge af det snævre slægtsskab mellem de omhandlede  
forbindelser i fri form og i form af deres salte skal der  
25 i det foregående og efterfølgende ved de fri forbindelser  
og saltene eventuelt også forstås de tilsvarende salte el-  
ler frie forbindelser.

Forbindelserne og deres salte kan også fås i form af hy-  
30 drater, eller de kan indeholde andre, til krystallisa-  
tionen anvendte opløsningsmidler.

De farmaceutiske præparater er sådanne, der er egnede til  
enteral, f.eks. oral eller rektal, og parenteral indgift  
35 til pattedyr og mennesker. Præparaterne anvendes til behand-  
ling eller forebyggelse af sygdomme, som reagerer på hæm-  
ningen af thromboxan-syntetase. Disse præparater indehol-

0

der en virksom dosis af en farmakologisk aktiv forbindelse med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf alene eller i kombination med et eller flere farmaceutisk acceptable bærematerialer.

5

De omhandlede farmakologisk anvendelige forbindelser kan anvendes til fremstilling af farmaceutiske præparater, som indeholder en virksom mængde af det aktive stof sammen med eller i blanding med bærestoffer, som er egnede til 10 enteral eller parenteral indgift. Fortrinsvis anvender man tabletter eller gelatinekapsler, som indeholder den virksomme forbindelse sammen med fortyndingsmidler, f.eks. lactose, dextrose, rørsukker, mannitol, sorbitol, cellulose og/eller glycin, og smøremidler, f.eks. kiseljord, 15 talkum, stearinsyre eller salte deraf, såsom magnesium- eller calciumstearat, og/eller polyethylenglycol. Tabletter indeholder ligeledes bindemidler, f.eks. magnesiumaluminiumsilicat, stivelsespasta, gelatine, traganth, methylcellulose, natriumcarboxymethylcellulose og/eller polyvinyl- 20 pyrrolidon og, om ønsket, desintegreringsmidler, f.eks. stivelsesarter, agar, alginsyre eller et salt deraf, såsom natriumalginat, og/eller bruseblandinger eller adsorptionsmidler, farvestoffer, smagstoffer og sødemidler. Injektionspræparater er fortrinsvis isotoniske vandige opløsninger 25 eller suspensioner, og suppositorier er i første række fedtemulsioner eller -suspensioner. De farmakologiske præparater kan være steriliserede og/eller indeholde hjælpestoffer, f.eks. konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fugtemidler og/eller emulgeringsmidler, opløsningsfremmende 30 midler, salte til regulering af det osmotiske tryk og/eller puffere. De farmaceutiske præparater, som om ønsket kan indeholde andre farmakologisk værdifulde forbindelser, kan fremstilles på i og for sig kendt måde, f.eks. ved konventionelle blandings-, granulerings- eller dragérings- 35 fremgangsmåder, og de indeholder fra ca. 0,1 til ca. 75,

0

især fra ca. 1 til ca. 50% aktivt stof. Enkeltdoser til pattedyr med en legemsvægt på omkring 50-70 kg kan indeholde fra 10-100 mg aktiv bestanddel.

5 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler. De anførte dele er vægtdele. Medmindre andet er anført foretages inddampningen af opløsningsmidler under formindsket tryk, f.eks. mellem ca. 15 og ca. 100 mm Hg.

10

#### Eksempel 1

1640 ml dimethylformamid og 430 g kalium-tert-butoxid anbringes i en 76 l glasbeholder. Opløsningen omrøres under nitrogen og afkøles til  $-8^{\circ}\text{C}$ . I løbet af 0,75 timer tilsættes en opløsning af 682 g 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i 3280 ml dimethylformamid, hvorved temperaturen holdes under  $0^{\circ}\text{C}$ . Blandingen omrøres i 2 timer ved  $-10^{\circ}\text{C}$ , og der tilsættes 1640 ml af en opløsning af 780 g 8-bromoctansyre-methylester i dimethylformamid i løbet af 1 time. Reaktions-temperaturen holdes under  $0^{\circ}\text{C}$ . Reaktionsblandingen omrøres i 2 timer, hvorefter den henstår natten over ved stuetemperatur. Den rustfarvede blanding afkøles derefter til ca.  $5^{\circ}\text{C}$  og behandles med 19.700 ml isvand. Temperaturen stiger til  $25^{\circ}\text{C}$ . Blandingen omrøres i 0,5 timer og ekstraheres med to gange 8.000 ml ether. Ekstrakterne tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Man får 1-(7-methoxycarbonylheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i form af en olie. 1293 g af denne olie behandles med 6.530 ml 1 N natriumhydroxidopløsning, og blandingen opvarmes på et dampbad i 2,5 timer til  $90^{\circ}\text{C}$ . Opløsningen afkøles til stuetemperatur og vaskes med tre gange 3.000 ml ether. Det vandige lag afkøles til  $10^{\circ}\text{C}$  og indstilles med 3.400 ml 2 N saltsyre på pH-værdien 3,5. Den dannede tunge suspension ekstraheres med fire gange 4.000 ml methylenchlorid.

35

0

De sammenblandede ekstrakter vaskes en gang med 4.000 ml vand og tørres over magnesiumsulfat. Blandingen filtreres, opløsningsmidlet fordampes ved 60°C, remanensen tritureres med 2.000 ml ether, og produktet tørres. Der fås 1-(7-  
5 carboxyheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, smp. 113-115°C. Efter omkrystallisation fra ethanol stiger smeltepunktet til 114-116°C.

3-Methyl-2-(3-pyridyl)-indol-udgangsmaterialet fremstilles  
10 i alt væsentligt under anvendelse af den i USA-patentskrift nr. 3.468.894 beskrevne fremgangsmåde.

8-Bromooctansyre-methylesteren fremstilles ud fra azelainsyre  
i alt væsentligt som beskrevet i USA-patentskrift nr.  
15 3.852.419 eller ved direkte forestring af 8-bromooctansyren, på følgende måde:

En blanding af methanol (4.700 ml), 8-bromooctansyre (912 g) og svovlsyre (912 ml) koges i en egnet reaktionsbeholder  
20 i 5 timer ved tilbagesvaling og omrøres natten over ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet fordampes under formindsket tryk (3 mm Hg), og den olieformige remanens opløses i ether (4.000 ml). Opløsningen vaskes med vand (3 x 2.000 ml), mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning (1.000 ml) og mættet van-  
25 dig natriumchloridopløsning. Etherlaget tørres over magnesiumsulfat og filtreres. Efter afdampning af opløsningsmidlet og destillation af den rå olie får man 8-bromooctansyremethylesteren, som koger ved 73-76°C/0,05 mm Hg.  
30  $n_D^{23} = 1,4614$ .

#### Eksempel 2

Til en suspension fremstillet ved fortynding af 4,8 g 50%'s natriumhydrid-suspension i mineralolie med 40 ml dimethylformamid sættes dråbevis under nitrogen en opløsning af  
35 13,5 g 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i 80 ml dimethylformamid. Efter endt tilsætning omrøres den grøngule blanding

- 0 ved stuetemperatur i ca. 1 time. Til reaktionsblandingen sættes dråbevis under afkøling til 0-5°C bromeddikesyre-ethylester (11,2 ml, 0,10 mol), og der omrøres i 4 timer ved stuetemperatur.
- 5 Reaktionsblandingen hældes i 1.000 ml isvand, og der ekstraheres med 3 x 300 ml ether. Etherlaget ekstraheres med 3 x 300 ml 1 N saltsyre. Den sure ekstrakt indstilles med koncentreret ammoniumhydroxid på pH-værdien 9-10 og
- 10 ekstraheres med 3 x 250 ml ether. De sammenblandede ether-ekstrakter tørres over magnesiumsulfat, filtreres og indampes under formindsket tryk. Man får 1-ethoxycarbonyl-methyl-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i form af en olie.
- 15 Den ovenfor fremstillede olie koges i 500 ml 1 N saltsyre i 4 timer med tilbagesvaling. Efter henstand natten over udskilles et gult fast materiale, som tørres i 12 timer ved 60-80°C/30 mm Hg. Efter omkrystallisation fra ethanol
- 20 fås 1-carboxymethyl-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-hydrochlorid, smp. 204-207°C.

Til fremstilling af den frie aminosyre indstilles pH-værdien i hydrolysemediet på 3,5.

25 Eksempel 3 - 6

Analogt med de i eksempel 1 og 2 beskrevne fremgangsmåder fremstilles forbindelser med formlen II, hvori  $R_1^I = CH_3$ ,  $R_2^I$  og  $R_3^I = H$  og  $R_4 = OH$ :

30 Eksem- pel	Ester-udgangs- stof	$C_{m'}H_{2m}$	Pyr	Smp. °C	Omkrystalliseret fra
	3 Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOEt*	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	3-Pyridyl	113-114	Acetonitril
	4 Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	3-Pyridyl	106-107,5	Acetonitril
	5 Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	3-Pyridyl	123-125	Ethanol
35	6 Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOEt	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	4-Pyridyl	186-188	Acetonitril

\* Et = ethyl, Me = methyl

0

De som udgangsforbindelser anvendte 2-(3- og 4-pyridyl)-indoler fremstilles under anvendelse af den i USA-patentskrift nr. 3.468.894 beskrevne fremgangsmåde.

- 5 De som udgangsmaterialer anvendte ethyl- eller methyl- $\omega$ -brom-estere er handelsvarer eller kan fremstilles ud fra kommer-  
cielle  $\omega$ -brom-syrer, hvilket illustreres i det følgende  
for 6-brom-hexansyre-methylesteren. Til en opløsning af  
6-brom-hexansyre (10 g) i 50 ml methanol sættes 1,0 ml  
10 koncentreret svovlsyre, og blandingen koges i 8 timer med  
tilbagesvaling. Methanolet fordampes og remanensen opløses  
i ether. Etheropløsningen befries for syren ved vaskning  
med vand, hvorpå den tørres over natriumsulfat og inddam-  
pes til tørhed. Ved destillation ved 0,8 mm Hg fås 6-brom-  
15 hexansyre-methylester, som koger ved 85-90°C/0,8 mm Hg.

1-(7-Carboxyheptyl)-3-methyl-2-(2-pyridyl)-indol fremstil-  
les analogt med den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde.  
Den som udgangsmateriale anvendte 3-methyl-2-(2-pyridyl)-  
20 indol er beskrevet i J. Chem. Soc. 1955, 2865.

De tilsvarende forbindelser med formlen II, hvori  $R_1^1$  er  
hydrogen, Pyr = 2-, 3- eller 4-pyridyl,  $R_2^1$  = fluor, hydro-  
25 gen eller methyl, og  $R_3^1$  = hydrogen, fremstilles på analog  
måde under anvendelse af de i eksemplerne 1 og 2 beskrevne  
fremgangsmåder. Som udgangsforbindelser anvendes de nød-  
vendige  $\omega$ -brom-estere og de kendte 2-(pyridyl)-indoler.  
2-(2-, 3- og 4-Pyridyl)-indolerne er beskrevet i Pharm.  
30 Bull. Japan 4, 16 (1956), og 5-(fluor og methyl)-2-(3-pyr-  
idyl)-indolerne i Bull. Soc. Chim. France 1969, 4154.

#### Eksempel 7 og 8

Forbindelserne med formlen II, hvori  $R_1^1$  = CH<sub>3</sub>,  $R_3^1$  = H, Pyr =  
35 3-pyridyl, C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> og R<sub>4</sub> = OH, fremstilles under  
anvendelse af de i ovenstående eksempler beskrevne frem-  
gangsmåder.

Eksempel	R' <sub>2</sub>	Smp. °C	Salt
7	5-Cl	143-145	-
8	5-OCH <sub>3</sub>	175-178	HCl

5 Forbindelsen ifølge eksempel 7 fremstilles på følgende måde:  
 Til en suspension fremstillet ved fortynding af 1,39 g 50%'s  
 natriumhydrid-suspension i mineralolie med 30 ml dimethyl-  
 formamid sættes dråbevis under omrøring i en nitrogenatmo-  
 10 sfære ved 0-5°C en opløsning af 6,59 g 5-chlor-3-methyl-  
 2-(3-pyridyl)-indol (fremstillet som beskrevet i USA-patent-  
 skrift nr. 3.468.894) i 60 ml dimethylformamid. Efter endt  
 tilsætning omrøres suspensionen i 1/2 time ved 0°C, hvorefter  
 der under afkøling til 0°C dråbevis tilsættes en opløs-  
 15 ning af 6,06 g 6-brom-hexansyre-methylester i 10 ml di-  
 methylformamid. Reaktionsblandingen henstår til opvarmning  
 til stuetemperatur, hvorefter den omrøres i 5 timer ved  
 stuetemperatur og hældes i 400 ml isvand. Den dannede blan-  
 ding ekstraheres med 3 x 300 ml ethylacetat. Ekstrakten  
 20 vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres  
 over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed. Man får  
 1-(5-methoxycarbonylpentyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-  
 indol i form af en olie.

25 En opløsning af 3,2 g af den ovenfor fremstillede forbin-  
 delse i 30 ml 3 N natriumhydroxidopløsning koges i 17 ti-  
 mer under tilbagesvaling. Efter afkøling frafiltreres det  
 dannede produkt, som opløses i 50 ml vand. Efter syring  
 med 2 N saltsyre til pH-værdien 4-5 udfældes produktet,  
 30 som renses ved suspendering i ether. Man får 1-(5-carb-  
 oxy-pentyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, smp.  
 143-145°C.

35 På tilsvarende måde fremstilles 1-(5-carboxypentyl)-5-  
 methoxy-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i form af en olie.  
 Efter behandling med ethanolisk saltsyre i ethanol og  
 krystallisation ved tilsætning af ethylether fås forbin-



0 delsen ifølge eksempel 8, nemlig 1-(5-carboxypentyl)-5-methoxy-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-hydrochlorid, som smelter ved 175-178°C.

5 1-(5-Carboxypentyl)-5-hydroxy-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol fremstilles på følgende måde: En opløsning af 1,70 g 1-(5-carboxypentyl)-5-methoxy-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol koges i 85 ml 48%'s hydrogenbromidsyre i 30 minutter under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen inddampes til tørhed,  
10 remanensen fortyndes med vand, hvorefter der indstilles på pH-værdien 6 med fortyndet natriumhydroxidopløsning. Bundfaldet isoleres og omkrystalliseres fra en blanding af acetone og ethylacetat. Man får 1-(5-carboxypentyl)-5-hydroxy-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol.

15

Eksempel 9 og 10

Nedenstående forbindelser med formlen III, hvori  $C_p H_{2p}$  betyder gruppen  $CH_2-CH_2$ , og Pyr betyder 3-pyridyl, fremstilles under anvendelse af stort set samme fremgangsmåde som anvendt i eksempel 2. Ved kondensation af 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-5-propionsyre-ethylesteren med 6-bromhexansyre-ethylester eller med 8-bromoctansyre-methylester fås estrene ifølge eksempel 9a og 10a. Ved hydrolyse med saltsyre fås de tilsvarende di-syrer ifølge eksempel  
25 9 og 10.

Eksempel	$C_n H_{2n}$	Smp. °C	$R_5$	$R_6$	Omkrystalliseret fra
30 9a	$(CH_2)_5$	olie	$OC_2H_5$	$OC_2H_5$	--
9	$(CH_2)_5$	143-145	OH	OH	Acetonitril
10a	$(CH_2)_7$	olie	$OCH_3$	$OC_2H_5$	--
10	$(CH_2)_7$	128-130	OH	OH	Acetonitril

35 1-Carboxyheptyl-3-methyl-2-(4-pyridyl)-indol-5-propionsyre fremstilles på analog måde.

0

De som udgangsforbindelser anvendte indoler fremstilles på følgende måde: Til en suspension af p-hydrazinohydrokanelnsyre [Manske og Kulka, J.Can. Res. 25 B, 376 (1947), 4,50 g] i 50 ml absolut ethanol sættes under nitrogen ved 5 stuetemperatur og omrøring 10 ml mættet ethanolisk salt-syre. I løbet af ca. 5 minutter fås en opløsning. Til den rødorangefarvede opløsning sættes 3,37 g (0,025 mol) 3-propionylpyridin, reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvaling, hvorefter den holdes i 18 timer under tilbagesvaling. Den dannede opløsning afkøles i et isvandbad, og 10 de dannede krystaller af 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-5-propionsyre-ethylester-hydrochloridet isoleres, smp. 249-251°C. Den fri base, dvs. 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-5-propionsyre-ethylester fremstilles ved opslæmning af 15 hydrochlorid-saltet i vand, hvorefter der gøres basisk med 3 N natriumhydroxidopløsning, hvorefter der ekstraheres med ether.

På tilsvarende måde fremstilles 3-methyl-2-(4-pyridyl)-indol-5-propionsyreethylester-hydrochlorid med smp. større 20 end 275°C og den tilsvarende frie base.

En suspension af 7,5 g 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-5-propionsyre-ethylester-hydrochlorid i 450 ml 2 N salt-syre opvarmes i 2 timer under tilbagesvaling, hvorefter 25 der afkøles, og det faste dannede materiale isoleres, hvorved man får 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-5-propionsyre-hydrochlorid, som smelter ved 290°C.

30

Ved tilsvarende hydrolyse af 3-methyl-2-(4-pyridyl)-indol-5-propionsyre-ethylester-hydrochlorid fås 3-methyl-2-(4-pyridyl)-indol-5-propionsyre-hydrochlorid, som smelter over 305°C.

35

0

Eksempel 11

a) En opløsning af 1-(4-cyanbenzyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (5,8 g) i 100 ml af en 1:1-blanding af 20%'s saltsyre og iseddike koges i 20 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling hældes opløsningen i 100 ml isvand, og pH-værdien indstilles med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning på 4,5-5. Det dannede bundfald ekstraheres med ethylacetat, ekstrakten vaskes med vand og indampes til tørhed. Man får 1-(4-carboxybenzyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, smp. 273-275°C.

Det som udgangsmateriale anvendte nitril fremstilles på følgende måde: Til en suspension af 2,9 g (0,06 mol) 50%'s natriumhydrid i mineralolie i 40 ml dimethylformamid sættes dråbevis under nitrogen ved 0-5°C i løbet af 20 minutter en opløsning af 10,4 g (0,05 mol) 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i 60 ml dimethylformamid. Reaktionsblandingen omrøres i 1/2 time ved 0-5°C, hvorpå der dråbevis tilsættes 9,8 g (0,05 mol) p-cyan-benzylbromid i 50 ml dimethylformamid. Blandingen omrøres i 1 time ved 0-10°C og derefter ved stuetemperatur i 30 minutter, hvorefter den hældes i 600 ml isvand. Det dannede faste materiale isoleres, tørres, vaskes med petroleumsether og opløses atter i 500 ml ether. Etheropløsningen vaskes først med vand og derpå med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres over magnesiumsulfat, behandles med aktivt kul og filtreres. Efter indampning af etheropløsningen til tørhed fås et gult fast materiale. Dette produkt opslæmmes i varm cyclohexan og frafiltreres. Man får 1-(4-cyanbenzyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, smp. 127-129°C.

b) På analog måde fremstilles 1-(4-carboxybenzyl)-5-

35

chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-hydrochlorid, smp.  
217-220°C.

Eksempel 12

a) Til en suspension af 0,49 g lithiualuminiumhydrid i  
5 50 ml vandfrit tetrahydrofuran sættes dråbevis i en  
nitrogenatmosfære ved stuetemperatur en opløsning af  
3,92 g 1-(5-methoxycarbonylpentyl)-5-chlor-3-methyl-2-  
(3-pyridyl)-indol i 30 ml vandfrit tetrahydrofuran. Ef-  
ter endt tilsætning omrøres suspensionen i 1 time ved  
10 stuetemperatur, hvorpå der tilsættes 50 ml mættet vandig  
ammoniumchloridopløsning. Reaktionsblandingen henstår  
natten over ved stuetemperatur, og det organiske lag  
fjernes. Det vandige lag filtreres til fjernelse af  
salte, hvorpå det ekstraheres med 2 x 50 ml ethylacetat.  
15 De sammenblandede organiske lag vaskes med mættet vandig  
natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og  
inddampes i vakuum. Råproduktet renses ved triturering  
med hexan/ether og opløses i ethanol. Opløsningen syrnes  
med ethanolisk saltsyre, og opløsningen fortyndes med  
20 vandfri ether til udfældning af det krystallinske pro-  
dukt. Det dannede 1-(6-hydroxyhexyl)-5-chlor-3-methyl-2-  
(3-pyridyl)-indol-hydrochlorid-hemihydrat smelter ved  
115-118°C.

b) På tilsvarende måde fremstilles 1-(6-hydroxyhexyl)-  
25 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i form af en olie.  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,50 (t, 2H), 3,98 (t, 2H)

Eksempel 13

Til en suspension af 1,52 g 1-(5-carboxypentyl)-5-chlor-  
3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i 50 ml toluen sættes  
30 dråbevis ved stuetemperatur under nitrogen 0,31 ml thio-  
nylchlorid. Den dannede blanding koges i 1 time under  
tilbagesvaling, hvorefter der tilsættes yderligere 0,10 g  
thionylchlorid, og opløsningen omrøres natten over ved  
stuetemperatur. Den dannede suspension indampes til tør-  
35 hed. Man får den rå 1-(5-chlorcarbonylpentyl)-5-chlor-3-  
methyl-2-(3-pyridyl)-indol, som anvendes direkte uden

yderligere rensning.

En suspension af 0,86 g af den ovenfor fremstillede 1-(5-chlorcarbonylpentyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i 20 ml koncentreret ammoniumhydroxid omrøres 5 natten over ved stuetemperatur. Ved filtrering af suspensionen og opslæmning af det fremkomne faste materiale i ether fås 1-(5-carbamoylpentyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, smp. 137-140°C.

#### Eksempel 14

10 Til en suspension af 2,9 g (0,06 mol) 50%'s natriumhydrid i mineralolie i 40 ml dimethylformamid sættes dråbevis i løbet af 20 minutter under nitrogen ved 0-5°C en opløsning af 10,4 g 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i 60 ml dimethylformamid. Blandingen omrøres ved 0-5°C i 30 minutter, hvorpå der dråbevis tilsættes 17,6 g (0,06 mol) 1-tetrahydropyranyloxy-8-bromoctan i 50 ml dimethylformamid. Blandingen omrøres i 1 time ved 0-10°C og i 30 minutter ved stuetemperatur, hvorefter den hældes i isvand og ekstraheres med ether. Etherekstrakten vaskes med vand, 20 tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed. Remanensen opløses i 100 ml 3 N saltsyre, den dannede opløsning henstår i 30 minutter ved stuetemperatur, vaskes med ether, gøres basisk med vandig 3 N natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med methylenchlorid. Methylenchloridopløsningen inddampes til tørhed. Man får 1-(8-hydroxyoctyl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol. 25

#### Eksempel 15

En opløsning af 4 g 1-(7-methoxycarbonylheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i 40 ml n-butanol mættes med methylamin og opvarmes i en trykbeholder i 3 dage på et dampbad. Reaktionsblandingen inddampes til tørhed, og produktet omkrystalliseres fra ethylacetat. Man får 1-[7-(N-methylcarbamoyl)-heptyl]-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol. 30

Eksempel 16

Fremstilling af 10.000 tabletter indeholdende 10 mg aktivt stof ifølge eksempel 1 pr. tablet.

Bestanddele

5	1-(7-Carboxyheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol	100 g
	Mælkesukker	1157 g
	Majsstivelse	75 g
	Polyethylenglycol 6000	75 g
10	Talkumpulver	75 g
	Magnesiumstearat	18 g
	Rent vand	q.s.

Fremgangsmåde

Samtlige pulverformige bestanddele sigtes gennem en si med en maskevidde på 0,6 mm. Derefter blandes det aktive stof med mælkesukker, talkum, magnesiumstearat og halvdelen af stivelsen i et egnet blandeapparat. Den anden halvdel af stivelsen suspenderes i 40 ml vand, og suspensionen sættes til en kogende opløsning af polyethylenglycol i 150 ml vand. Den dannede pasta sættes til pulverblandingen, hvorpå der granuleres, eventuelt under til sætning af en yderligere mængde vand. Granulatet tørres natten over ved 35°C, sigtes gennem en si med en maskevidde på 1,2 mm og presses til tabletter med en diameter på 6,4 mm med delekærv.

Eksempel 17

Fremstilling af 10.000 kapsler indeholdende 25 mg aktivt stof ifølge eksempel 11a pr. kapsel.

Bestanddele

30	1-(4-Carboxybenzyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol	250 g
	Mælkesukker	1650 g
	Talkumpulver	100 g

Fremgangsmåde

Samtlige pulverformige bestanddele sigtes gennem en si med en maskevidde på 0,6 mm. Derefter homogeniseres det aktive stof først med talkum og derefter med mælkesukker  
5 i et egnet blandeapparat. Ved hjælp af en påfyldningsmaskine fyldes den dannede blanding i kapsel nr. 3 i en mængde på 200 mg pr. kapsel.

På tilsvarende måde fremstilles tabletter og kapsler med et indhold på ca. 10-100 mg af andre af de omhandlede  
10 forbindelser, f.eks. 1-(5-carboxypentyl)-5-(chlor, fluor, methoxy eller methyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, 1-(5-carboxypentyl)-5,6-dichlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, eller andre af de i eksemplerne nævnte forbindelser.

Eksempel 18

15 En opløsning af 50 mg 1-(5-carbamoylpentyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i 1 ml 6 N saltsyre koges i 3 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling udfældes hydrochloridsaltet. Suspensionen inddampes til tørhed, og remanensen gøres basisk ved tilsætning af mættet vandig  
20 natriumhydrogencarbonatopløsning. Opløsningen vaskes med ether og indstilles med 2 N saltsyre på pH-værdien 6-7. Man får den rå fri syre, nemlig 1-(5-carboxypentyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, smp. 137-141°C.

Eksempel 19

25 Til en blanding af 4,17 g 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, 0,64 g tetra-n-butyl-ammoniumbromid og 1,02 g pulveriseret kaliumhydroxid i 500 ml acetonitril sættes under omrøring ved stuetemperatur under nitrogen 5,06 g p-(2-bromethoxy)-benzoesyre [fremstillet som beskrevet i USA-patentskrif-  
30 tet nr. 2.790.825]. Suspensionen omrøres i 5 dage. Kaliumbromidet frafiltreres, og filtratet koncentrerer til en olie. Denne opløses i ethylacetat og ekstraheres med 3 N saltsyre. Syrelaget isoleres og behandles med 3 N natriumhydroxidopløsning. Den dannede suspension eks-  
35 traheres med 3 x 100 ml ethylacetat, og det organiske lag fraskilles. Denne tørres over magnesiumsulfat og kon-

centreres. Man får 1-[2-(4-ethoxycarbonylphenoxy)-ethyl]-2-(3-pyridyl)-3-methylindol i form af en olie.

#### Eksempel 20

En blanding af 4,7 g 1-[2-(4-ethoxycarbonylphenoxy)-ethyl]-  
5 2-(3-pyridyl)-3-methylindol i 220 ml 2 N saltsyre koges  
i 6 timer med tilbagesvaling. Efter afkøling gøres opløs-  
ningen basisk med 3 N natriumhydroxidopløsning og eks-  
traheres med ethylacetat. Den basiske opløsning filtreres  
og indstilles med 5 N saltsyre på pH-værdien 6-7. Det fa-  
10 ste materiale fraskilles, tørres og omkrystalliseres fra  
acetone. Man får 1-[2-(4-carboxyphenoxy)-ethyl]-2-(3-pyr-  
idyl)-3-methylindol, smp. 190-193°C.

#### Eksempel 21

En opløsning af 5,9 g p-mercapto-benzoesyre-ethylester  
15 (fremstillet ifølge J.Chem. Soc., 1963, 1947-1954) i 30 ml  
dimethylformamid sættes dråbevis til en grød fremstillet  
af 1,55 g 50%'s natriumhydrid-mineralolie i 30 ml dimeth-  
ylformamid. Denne blanding omrøres under nitrogen ved  
stuetemperatur i 30 minutter. Opløsningen sættes dråbe-  
20 vis til en opløsning af 9,78 g 1-(2-methylsulfonyloxy-eth-  
yl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol i 60 ml dimethylformamid  
ved -10°C. Denne blanding omrøres ved stuetempeatur nat-  
ten over og hældes i 1000 ml isvand. Blandingen ekstrahe-  
res flere gange med ether (i alt ca. 1000 ml). Ethereks-  
25 trakten vaskes med 3 x 200 ml vand, tørres over magnesium-  
sulfat og inddampes i vakuum. Man får 1-[2-(4-ethoxy-  
carbonyl-phenylthio)-ethyl]-2-(3-pyridyl)-3-methyl-  
indol i form af en olie. NMR (CDCl<sub>3</sub>) bekræfter strukturen.

Udgangsforbindelsen fremstilles på følgende måde: Til  
30 11,77 g 1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-2-(3-pyridyl)-3-methyl-  
indol i 400 ml tør tetrahydrofuran sættes ved 0°C 60 ml 1 M  
opløsning af lithiualuminiumhydrid i tetrahydrofuran.  
Reaktionsblandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur,  
hvorefter den afkøles i et isbad og tilsættes 2,26 ml vand,  
35 2,26 ml 15%'s natriumhydroxidopløsning og 6,78 ml vand i  
nævnte rækkefølge. Blandingen filtreres og koncentreres



i vakuum. Remanensen opløses i ether, vaskes med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer i vakuum. Man får den halv-  
faste 1-(2-hydroxyethyl)-2-(3-pyridyl)-3-methyl-indol,  
5 som anvendes direkte i det efterfølgende trin.

2,70 ml methansulfonylchlorid sættes dråbevis ved  $-10^{\circ}\text{C}$   
til en opløsning af 7,5 g 1-(2-hydroxyethyl)-2-(3-pyridyl)-  
3-methylindol og 10,34 ml triethylamin i 150 ml methylen-  
chlorid. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 30 minut-  
10 ter, hvorefter den hældes i 600 ml isvand. Den fremkomne  
grød ekstraheres med methylenchlorid, ekstrakten vaskes  
med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørres over  
magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Man får 1-(2-methyl-  
sulfonyloxy-ethyl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol, som anven-  
15 des direkte i den ovenfor beskrevne reaktion.

#### Eksempel 22

En blanding af 6,39 g 1-[2-(4-ethoxycarbonyl-phenylthio)-  
ethyl]-2-(3-pyridyl)-3-methylindol i 260 ml 2 N saltsyre  
koges i 6 timer med tilbagesvaling. Efter afkøling ind-  
20 stilles blandingens pH-værdi på 6-7 med mættet natrium-  
hydrogencarbonatopløsning (ca. 500 ml). Til blandingen  
sættes 200 ml ether, og der omrøres i 30 minutter. Det  
faste materiale fraskilles, vaskes med vand og derpå med  
ether og opløses i 100 ml absolut ethanol. Opløsningen  
25 filtreres, og den varme opløsning behandles med 1,68 ml  
6,5 N ethanolisk saltsyre. Opløsningen afkøles og for-  
tyndes med ca. 100 ml ether. Det dannede produkt isole-  
res. Man får 1-[2-(4-carboxyphenylthio)-ethyl]-2-(3-pyr-  
idyl)-3-methylindol-hydrochlorid, smp.  $222-224^{\circ}\text{C}$

#### 30 Eksempel 23

En opløsning af lithiumdiisopropylamid (LDA) fremstilles  
ved tilsætning af n-butyl-lithium (7,66 mmol, 1,6 mol i  
hexan) til en opløsning af diisopropylamin (7,6 mmol) i  
12 ml tetrahydrofuran (THF) ved  $-20^{\circ}\text{C}$ . LDA-opløsningen  
35 afkøles til  $-78^{\circ}\text{C}$ , og der tilsættes dråbevis 1-(5-methoxy-  
carbonylpentyl)-2-(3-pyridyl)-3-methyl-indol (2,48 g) i

24 ml THF i løbet af 5 minutter. Blandingen omrøres ved  $-78^{\circ}\text{C}$  i 20 minutter, hvorpå der tilsættes 1,5 g phenylselenylchlorid i 12 ml THF. Efter 5 minutters forløb fjernes kølebadet, og blandingen henstår til opvarmning

5 til  $0^{\circ}\text{C}$ . Der tilsættes 60 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, hvorefter der ekstraheres med 3 x 50 ml ether. De sammenblandede organiske ekstrakter vaskes med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over

10 vandfrit magnesiumsulfat. Ved koncentrering i vakuum fås den rå 1-(5-methoxycarbonyl)-5-phenyl-selenyl-2-(3-pyridyl)-3-methylindol i form af en gul olie. Det rå selenid opløses i 40 ml dichlormethan, og der tilsættes dråbevis 1,8 g (16 mmol) 30%'s hydrogenperoxid i 1,8 ml vand. Efter tilsæt-

15 ning af ca. 10% af hydrogenperoxidet indtræder en eksoterm reaktion. Temperaturen stiger til  $30^{\circ}\text{C}$ , indtil tilsætningen er afsluttet. Blandingen omrøres i yderligere 30 minutter, hvorpå der tilsættes 40 ml 5%'s vandig natriumcarbonatopløsning. Dichlormethanlaget isoleres. Den vandige fase eks-

20 traheres med 25 ml dichlormethan. De sammenblandede organiske faser vaskes med 5%'s vandig natriumcarbonatopløsning, vand og mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Ved koncentrering i vakuum får man 1-(5-methoxycarbonyl-pent-4-enyl)-2-(3-pyridyl)-3-

25 methyl-indol i form af en lysegul olie. Der foretages yderligere rensning ved kortvejskromatografi (silicagel) med ethylacetat-hexan (2:3) som eluent. NMR ( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  5,53 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), IR (flydende)  $1720\text{ cm}^{-1}$ .

#### Eksempel 24

30 Til en opløsning af den  $\alpha,\beta$ -umættede ester, nemlig 1-(5-methoxycarbonylpent-4-enyl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol (84 mg) i 1 ml methanol sættes 1 ml 1 N vandig lithiumhydroxidopløsning. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur, hvorefter den indampes i vakuum til tørhed.

35 Remanensen opløses i 2 ml vand, og opløsningen vaskes med 5 ml diethylether. Den vandige fase syrnes til pH-værdien 6,6-7,0 og ekstraheres med dichlormethan. Den organiske ekstrakt vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning,

tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Der fås en bleggul olie, som størkner efter triturering med chloroform. Man får 1-(5-carboxypent-4-enyl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol, smp. 145-147°C.

5 Eksempel 25

Til en opløsning af Collins-reagens, som er fremstillet under nitrogen ved 0-5°C af 5,6 mg chromtrioxid og 8,86 g (112 mmol) pyridin i 150 ml dichlormethan, sættes på én gang 1,8 g 1-(6-hydroxyhexyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol  
10 i dichlormethan (15 ml). Blandingen omrøres i 25 minutter og filtreres gennem "Celite"®. Filtratet anbringes på en silicagelsøjle og elueres med en 1:1-blanding af ethylacetat og dichlormethan (500 ml). Ved koncentrering i vakuum fås 1-(5-formylpentyl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol  
15 som en bleggul olie. NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,7 (t,1H), IR (flydende) 2710, 1720 cm<sup>-1</sup>.

Eksempel 26

328 mg trimethylphosphonoacetat sættes dråbevis under nitrogen til en opløsning af 220 mg kalium-tert-butoxid i  
20 5 ml THF ved 0°C. Opløsningen omrøres i 20 minutter ved 0°C, hvorefter den afkøles til -78°C, og der tilsættes dråbevis en opløsning af 1-(5-formyl-pentyl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol (450 mg) i THF (5 ml). Blandingen holdes i 15 minutter ved -78°C, og afkølingen indstilles. Blandingen  
25 omrøres natten over ved stuetemperatur, fortyndes med 25 ml vand og ekstraheres med 3 x 25 ml diethylether. De sammenblandede ekstrakter vaskes med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Efter  
30 indampning i vakuum får man 1-(7-methoxycarbonylhept-6-enyl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol som en bleggul olie. IR (flydende) 1735 cm<sup>-1</sup>.

Eksempel 27

Vedhydrolyse af 50 mg 1-(7-methoxycarbonylhept-6-enyl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol under anvendelse af fremgangsmaåden  
35 ifølge eksempel 24 fås 1-(7-carboxyhept-6-enyl)-2-(3-pyridyl)-

3-methylindol. Smp. 144-146°C (omkrystalliseret fra dichlor-methan-hexan).

#### Eksempel 28

1-(7-Carboxyhept-6-enyl)-2-(3-pyridyl)-3-methylindol (10 mg)  
5 hydrogeneres i 1 ml absolut ethanol med en katalytisk  
mængde 10%'s palladium-på-kul ved et tryk på 1 atmosfære.  
Efter 3,5 timer frafiltreres katalysatoren, og der vaskes  
med nogle ml ethanol. De sammenblandede organiske ekstrak-  
ter inddampes i vakuum. Der fås en farveløs olie, som der-  
10 efter bringes til krystallisation. Man får 1-(7-carboxyhept-  
yl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, som er identisk med den  
ifølge eksempel 1 fremstillede forbindelse. Det rå produkt  
smelter ved 110-113°C.

#### Eksempel 29

15 1-(4-Cyanbutyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (578 mg) op-  
varmes ved 185°C i 30 minutter med 450 mg pulveriseret  
natriumhydroxid og 5 ml ethylenglycol. Blandingen hældes  
i 50 ml vand, vaskes med ether, og blandingen indstilles  
på pH-værdien 6 med 2 N saltsyre. Den dannede olie ud-  
20 krystalliserer. Man får 1-(4-carboxybutyl)-3-methyl-2-  
(3-pyridyl)-indol, som er identisk med den ifølge eksempel  
5 fremstillede forbindelse. Smp. 127-129°C.

Udgangsforbindelsen fremstilles på følgende måde: En opløs-  
ning af 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (2,09 g) i 12 ml DMF  
25 sættes til en suspension af 50%'s natriumhydrid-mineralolie  
i 6 ml DMF ved 0°C. Blandingen omrøres i 30 minutter ved  
0°C, hvorpå den behandles med en opløsning af 1,78 g 5-  
bromvaleronitril i 4 ml DMF. Blandingen omrøres ved stue-  
temperatur natten over, hældes i 125 ml vand og ekstraheres  
30 med 2 x 50 ml ether. Ekstrakten vaskes med 3 x 20 ml vand  
og tørres over magnesiumsulfat. Man får 1-(4-cyanbutyl)-3-  
methyl-2-(3-pyridyl)-indol i form af en olie.

#### Eksempel 30

En blanding af 578 mg 1-(4-cyanbutyl)-3-methyl-2-(3-pyr-  
35 idyl)-indol, 173 mg natriumazid, 142 mg ammoniumchlorid

og 5 mg lithiumchlorid i 2 ml DMF opvarmes natten over ved 120°C. Efter afkøling filtreres blandingen, og filtratet fortyndes med ca. 25 ml vand. Opløsningen indstilles med 3 N natriumhydroxidopløsning på pH-værdien 10-11, og opløsningen vaskes med ether til fjernelse af uomsat nitril. Den vandige fase indstilles med 2 N saltsyre på pH-værdien 5-6 og ekstraheres med ether. Etherekstrakten vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Den faste remanens opslættes i petroleumseter og isoleres. Man får 1-[4-(5-tetrazolyl)-butyl]-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, smp. 177-179°C.

#### Eksempel 31

En opløsning af 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (2,08 g) i 12 ml DMF sættes under nitrogen ved 10-15°C til en suspension af 0,528 g 50%'s natriumhydrid-mineralolie i 6 ml DMF. Efter endt tilsætning omrøres blandingen ved stuetemperatur i 30 minutter, hvorpå der dråbevis tilsættes 2,39 g 3-(p-chlormethyl-phenyl)-2-methyl-acrylsyre-ethylester i 5 ml DMF. Den dannede blanding omrøres natten over ved stuetemperatur og holdes i 100 ml vand. Den fremkomne blanding ekstraheres med 2 x 50 ml ethylacetat. De organiske lag vaskes med 100 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Man får 1-[p-(2-ethoxycarbonylpropenyl)-benzyl]-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol.

Ved hydrolyse med 2 N saltsyre fås 1-[p-(2-carboxypropenyl)-benzyl]-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol.

Udgangsforbindingen fremstilles på følgende måde: En suspension af 10,0 g 50%'s natriumhydrid i mineralolie i en 350 ml friskdestilleret dimethoxyethan (DME) omrøres under nitrogen ved 10°C, hvorpå der i løbet af ca. 40 minutter tilsættes triethyl-2-phosphonopropionat. Blanding omrøres i 30 minutter ved 10°C. Under omrøring i yderligere 1,5 timer stiger opløsningens temperatur til stuetemperatur. Denne opløsning overføres under nitrogen med en kanyle til en 500 ml tildrypningstragt, hvorefter den dråbevis sættes til en opløsning af 33,53 g terephthalaldehyd i

475 ml tør DME i løbet af 1 time ved 22-34°C. Efter endt tilsætning omrøres reaktionsblandingen mekanisk ved stuetemperatur i 2 timer, hældes i 100 ml vand og ekstraheres med 4 x 500 ml ether. Etherekstrakten vaskes med 700 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer i vakuum. Der fås en gul olie, som delvis krystalliserer ved henstand. Den rå blanding renses ved suspendering i en blanding af petroleumsether og ethylacetat (93:7). Efter fjernelse af uomsat dialdehyd koncentrerer filtratet i vakuum. Der fås en blanding, som renses yderligere ved højtryksvæskrokromatografi under anvendelse af en blanding af petroleumsether og ethylacetat (93:7). Man får den rene 4-formyl- $\alpha$ -methylkanelnsyre-ethylester. En opløsning af 34,80 g af dette aldehyd i 820 ml absolut ethanol behandles med 12,11 g granuleret natriumborhydrid ved stuetemperatur under nitrogen. Den dannede blanding omrøres i 3 timer ved stuetemperatur (eller indtil borhydridet er opløst), koncentrerer til et rumfang på ca. 200 ml, fortyndes med 400 ml vand og ekstraheres med 3 x 200 ml ether. Etherekstrakten vaskes med 100 ml vand og med mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat, filtreres, hvorefter filtratet koncentrerer i vakuum. Man får 3-(p-hydroxymethylphenyl)-2-methyl-acrylsyre-ethylester. Til en opløsning af dette produkt i 350 ml methylenchlorid sættes dråbevis ved stuetemperatur 11,53 ml thionylchlorid i løbet af 25 minutter. Den klare farveløse opløsning omrøres i 2 timer. Opløsningen vaskes med 100 ml vand, 200 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning, 100 ml vand og 100 ml mættet vandig natriumchloridopløsning. Det organiske lag tørres og inddampes. Man får 3-(p-chlormethyl-phenyl)-2-methyl-acrylsyre-ethylester, som anvendes uder yderligere rensning.

#### Eksempel 32

1-(5-Formylpentyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (127 mg) opløses i 0,66 ml DMF, og der tilsættes 298 mg pyridiniumdichromat i én portion. Blandingen omrøres natten over ved stuetemperatur, fortyndes med 25 ml af en blanding af

ether og ethylacetat (4:1) og filtreres. Det faste materiale vaskes med varm chloroform, og de sammenblandede filtrater koncentrerer i vakuum. Der fås et mørkebrunt gummiagtigt materiale, som opslæmmes med en blanding af ether og ethylacetat (4:1) og ekstraheres med 2 ml 0,1 N vandig natriumhydroxidopløsning. Den vandige ekstrakt indstilles på pH-værdien 5,5-6,0 og ekstraheres med chloroform. Chloroformekstrakten tørres og koncentrerer i vakuum. Der fås en gul olie. Ved tyndtlagskromatografi (silicagel, ethylacetat-hexan (1:1)) viser tilstedeværelsen af den ønskede syre. Ved yderligere kromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af ethylacetat og hexan (1:1) som eluent fås den ønskede 1-(5-carboxypentyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, som er identisk med den ifølge eksempel 3 fremstillede forbindelse.

#### Eksempel 33

Til en opløsning af 692 mg natriumhydroxid i 4 ml vand sættes 0,344 ml brom under afkøling med et isbad. Den dannede opløsning sættes til 400 mg 1-(5-oxohexyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, og blandingen omrøres i 2 timer ved stuetemperatur. Blandingen vaskes med ether. Den vandige opløsning filtreres og indstilles på pH-værdien 5,6 med 2 N saltsyre. Man isolerer det faste hvide råprodukt, som smelter i området 108-120°C. Ved adskillelse under anvendelse af tyndtlagskromatografi (silicagel, methylenchlorid-methanol (9:1)) fås 1-(4-carboxybutyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, som er identisk med den ifølge eksempel 5 fremstillede forbindelse.

Udgangsforbindelsen fremstilles på følgende måde: 1-(4-Cyanbutyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (1,5 g) i 15 ml ether sættes til en opløsning af 0,0103 mol methylmagnesiumbromid i 15 ml ether. Blandingen koges i 3 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling tilsættes dråbevis 10 ml 6 N saltsyre, og blandingen opvarmes i flere timer under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen vaskes med ether og indstilles med 3 N natriumhydroxidopløsning på pH-værdien 10-11. Efter ekstraktion med ether og fordampning af opløs-

ningsmidlet får man 1-(5-oxohexyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol. IR  $1720\text{ cm}^{-1}$ , NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,0.

#### Eksempel 34

1-(7-Carboxyheptyl)-5-chlor-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-  
5 hydrochlorid (421 mg) opløst i 7 ml tetrahydrofuran opvarmes og behandles med 202 mg (0,278 ml) triethylamin. Denne opløsning sættes dråbevis til en opløsning af 108 mg (0,096 ml) chlormyresyreethylester i 1 ml tetrahydrofuran, og der afkøles til  $0-5^{\circ}\text{C}$ . Reaktionsblandingen omrøres i 1 ti-  
10 me ved denne temperatur og filtreres til fjernelse af triethylamin-hydrochloridet. Filtratet behandles med en opløsning af 69 mg hydroxylamin-hydrochlorid og 40 mg natriumhydroxid i 10 ml methanol. Denne blanding omrøres i 0,5 timer, hvorefter den koncentrerer i vakuum. Remanen-  
15 sen behandles med 25 ml ether-methanol (10:1) og filtreres. Filtratet inddampes i vakuum. Der fås en tyktflydende olie, som opløses i acetone og behandles med 6,5 N ethanolisk saltsyre. Man får 1-(7-hydroxycarbamoyl-heptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol-hydrochlorid, smp.  $170-173^{\circ}\text{C}$ .

#### Eksempel 35

0,14 ml 7,1 N ethanolisk saltsyre sættes til 236 mg N-phenyl-N-(5-methoxycarbonylpentyl)-hydrazin i 2 ml absolut ethanol, hvorpå der tilsættes 135 mg 3-propionylpyridin. Blandingen koges natten over med tilbagesvaling. Derefter  
25 tilsættes yderligere 0,62 ml ethanolisk saltsyre, og der opvarmes i yderligere 24 timer med tilbagesvaling. Efter afkøling filtreres blandingen, og filtratet inddampes i vakuum. Remanensen udrøres i 10 ml vand og indstilles med 1 N natriumhydroxidopløsning på pH-værdien 10-11. Denne  
30 blanding ekstraheres med ether. Ekstrakten vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Der fås en olie, som er 1-(5-ethoxycarbonylpentyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol.

Denne ester hydrolyseres med 10 ml 2 N saltsyre under tilbagesvaling, hvorefter blandingen indstilles på pH-værdien ca. 6 med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og



ekstraheres med ether. Ved oparbejdning af den organiske ekstrakt fås 1-(5-carboxypentyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, som er identisk med den ifølge eksempel 3 fremstillede forbindelse. Smeltepunktet for råproduktet er  
5 111-113°C.

Udgangsforbindelsen fremstilles på følgende måde: 2,79 g (2,73 ml) anilin, 6,27 g 6-bromhexansyre-methylester og 12,24 g (0,09 mol) natriumacetat-trihydrat opvarmes i 15 ml absolut ethanol natten over ved 80-100°C. Efter  
10 afkøling hældes blandingen i 75 ml isvand og ekstraheres med ether. Den organiske ekstrakt vaskes med vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Man får N-(5-methoxycarbonylpentyl)-anilin.

En opløsning af 1,4 g natriumnitrit i 5 ml vand sættes  
15 dråbevis ved 0-10°C til en blanding af 4,42 g N-(5-methoxycarbonylpentyl)-anilin, 2,9 ml koncentreret saltsyre og is, som er nødvendig til afkøling til den nævnte temperatur. Blandingen omrøres derefter i 1 time ved stuetemperatur og ekstraheres med ether. Ekstrakten vaskes med vand, tørres  
20 over magnesiumsulfat og inddampes i vakuum. Man får N-nitroso-N-(5-methoxycarbonylpentyl)-anilin i form af en olie.

3,6 g af det ovenfor fremstillede nitrosoderivat i 4 ml iseddike sættes dråbevis til 3,94 g zinkpulver i 6 ml vand.  
25 Efter den eksoterme reaktion op til en temperatur på 35°C omrøres blandingen i 2 timer ved stuetemperatur. Zinket frafiltreres, filtratet vaskes med ether, indstilles på pH-værdien 10-11 med 40%'s natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med ether. Ekstrakten tørres over magnesiumsulfat  
30 og inddampes i vakuum. Der fås en rå olie. Efter kortvejskromatografi på silicagel med hexan-eddikesyre (5:1) får man N-phenyl-N-(5-methoxycarbonylpentyl)-hydrazin med en renhed på ca. 80%. Dette produkt anvendes direkte ved den ovenfor beskrevne Fischer-cyclisering.

Eksempel 36

Man opløser 1-[7,7-(bis-methoxycarbonyl)-heptyl]-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (273 mg) i methanol (0,5 ml), hvorpå der tilsættes 1,95 ml 1 N vandig lithiumhydroxidopløsning. Blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur, hvorefter den koges i 2,5 timer under tilbagesvaling. Den klare opløsning inddampes til tørhed, remanensen opløses i vand, og opløsningen indstilles på pH-værdien 6-6,2. Der dannes et gult, gummiagtigt fast materiale, som ekstraheres i chloroform. Ekstrakten tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Man får rå 1-[7,7-(bis-carboxy)-heptyl]-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,60 (2H).

En prøve af den rå dicarboxylsyre (28 mg) opvarmes i 30 minutter i p-xylen (3 ml), som indeholder 0,1 ml 0,1 N saltsyre. Den klare opløsning henstår til afkøling til stuetemperatur. Der udfældes et gummiagtigt materiale, som ekstraheres med natriumhydroxid. Den vandige fase isoleres, indstilles på pH-værdien 6-6,2 og ekstraheres med en blanding af ethylacetat og ether (8:2). Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat og inddampes. Der fås en farveløs olie, som størkner efter henstand. Man får 1-(7-carboxyheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, som ifølge NMR- og TLC-værdier er identisk med forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 1.

Udgangsforbindelsen fremstilles på følgende måde: Ved 0°C sættes 0,36 ml thionylchlorid til 1,37 g 1-(6-hydroxyhexyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, og blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur. Derefter sættes mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning til blandingen, som ekstraheres med dichlormethan. Ekstrakten vaskes med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Efter inddampning i vakuum fås det rå chlorid i form af en olie. Ved rensning ved kromatografi på silicagel (metylenchlorid/ethylacetat (19:1)) fås 1-(6-chlorhexyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i form af en lysegul olie. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,30 (t, 2H), 3,92 (t, 2H).

1-(6-Chlorhexyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (0,5 g) sættes til en blanding af 792 mg dimethylmalonat, 790 mg kaliumcarbonat og 11,6 ml dimethylformamid, og blandingen opvarmes under nitrogen i 18 timer ved 80-90°C. Blandingens 5 hældes i 80 ml isvand, og der syrnes med 1 N saltsyre og vaskes med ether. Det vandige lag indstilles på pH-værdien 6 og ekstraheres med ether. Ekstrakten tørres over magnesiumsulfat og inddampes til en gul olie. Ved rensning ved præparativt tyndtlagskromatografi (chloroform-ethylacetat 10 (9:1)) får man 1-[7,7-(bis-methoxycarbonyl)-heptyl]-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol. NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 3,32 (t, 1H), 3,78 (s, 6H), 4,03 (t, 2H). IR (flydende) 1750 cm<sup>-1</sup>.

#### Eksempel 37

1-(6-Chlorhexyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (165 mg) i 15 2 ml tør THF sættes dråbevis til 12 mg magnesiumspåner i 2 ml tør THF under nitrogen. Til initiering af reaktionen tilsættes en iodkrystal under tilsætningen. Efter endt tilsætning koges blandingen i 4 timer under tilbagesvaling, hvorefter den afkøles til 0°C. Under omrøring i 20 15 minutter ledes tør carbondioxidgas til reaktionsbeholderen. Den uklare blanding hældes i 5 ml 1 N natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med ether. Den vandige fase indstilles på pH-værdien 6-6,2, og der ekstraheres med ethylacetat. Den organiske fase tørres over magnesiumsulfat og inddampes til tørhed i vakuum. Råproduktet smelter ved 106-107°C. Produktet er 1-(6-carboxyhexyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, hvis TLC- og NMR-værdier er identiske med værdierne for forbindelsen fremstillet ifølge 25 eksempel 4.

30

#### Eksempel 38

1-(Prop-2-ynyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (90 mg) opløses under nitrogen i 2 ml THF, og den dannede opløsning afkøles til -78°C. Der tilsættes dråbevis en opløsning af 0,024 ml (1,6 mol i hexan) n-butyllithium i løbet af 1 mi- 35 nut. Den orange farvede blanding omrøres i yderligere 10 minutter ved -78°C, hvorpå der tilsættes 0,031 ml chlor-myresyremethylester. Blandingens henstår til opvarmning til

- stuetemperatur, hvorefter den hældes i mættet vandig natriumchloridopløsning, og der ekstraheres med ether. Ekstrakten vaskes med vand og tørres over magnesiumsulfat. Ved ind-
- 5 tyndtlagskromatografi. Som opløsningsmiddel anvendes 1:1-blanding af ethylacetat og hexan. 1-(3-Methoxycarbonylprop-2-ynyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol isoleres i form af en olie. NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,73 (s,3H), 4,83 (s,2H). IR (CHCl<sub>3</sub>) 1715, 2245 cm<sup>-1</sup>.
- 10 Udgangsforbindelsen fremstilles på følgende måde: 53 mg natriumhydrid i form af en 50%'s mineraloliedispersion vaskes under nitrogen med petroleumsether. Det vaskede natriumhydrid suspenderes i 2 ml tør DMF, og der tilsættes dråbevis 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol (208 mg) i DMF (2 ml).
- 15 Blandingen omrøres i yderligere 30 minutter, hvorpå der dråbevis tilsættes propargylbromid. Reaktionsblandingen omrøres i yderligere 2 timer, hvorefter den hældes i isvand, der syrnes med 1 N saltsyre og ekstraheres med ether. Den vandige fase gøres basisk med natriumhydrogen-
- 20 carbonat og ekstraheres med ether. Etherekstrakten vaskes med vand og mættet vandig natriumchloridopløsning og tørres over magnesiumsulfat. Ved indampning i vakuum fås 1-(prop-2-ynyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol. NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,20 (s,4H), 4,70 (d,2HJ = 3 Hz), IR (flydende) 3200, 25 2120 cm<sup>-1</sup>. Smeltepunktet er 104-105°C efter rensning ved kortvejskromatografi under anvendelse af en 1:1-blanding af ethylacetat og hexan.

#### Eksempel 39

- Ved behandling af 33 mg 1-(3-methoxycarbonylprop-2-ynyl)-
- 30 3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol i 1 ml methanol med 0,3 ml 1 N lithiumhydroxidopløsning ved stuetemperatur fås 1-(3-carboxyprop-2-ynyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol. IR 1720 cm<sup>-1</sup>.

Eksempel 40

Analogt med de i de ovenstående eksempler beskrevne fremgangsmåder fremstilles nedenstående forbindelser med formelen II, hvori  $R_1' = CH_3$ , Pyr = 3-pyridyl og  $R_4 = OH$ .

5	Forbindelse	$R_2'$	$R_3'$	$C_mH_{2m}$	Salt	Smp. °C
	40/1	5-Cl	H	$(CH_2)_7$	HCl	173-176
	40/2	5-OCH <sub>3</sub>	H	$(CH_2)_5$	HBr	188-189
	40/3	5-Cl	6-Cl	$(CH_2)_5$	HCl	178-180
10	40/4	5-F	H	$(CH_2)_5$	HCl	216-219
	40/5	5-CH <sub>3</sub>	H	$(CH_2)_5$	HCl	185-188
	40/6	5-CH <sub>3</sub>	H	$(CH_2)_7$	-	124-125
	40/7	H	H	$(CH_2)_{10}$	-	100-102
	40/8	5-O-CH <sub>2</sub> -O-6		$(CH_2)_5$		
15	40/9	5-OH	H	$(CH_2)_5$	-	168-170
	40/10	5-SCH <sub>3</sub>	H	$(CH_2)_5$	-	135-137

De som udgangsmaterialer anvendte N-usubstituerede indoler er kendte forbindelser. Den hidtil ukendte udgangsforbindelse for forbindelsen 40/10, nemlig 5-methylthio-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol smelter ved 160-162°C.

Forbindelsen 40/9 fremstilles ved hydrogenolyse af 1-(5-carboxypentyl)-5-benzyloxy-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol, smp. 176-178°C. Den som udgangsforbindelse anvendte 5-benzyloxy-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol smelter ved 164-166°C.

25

Eksempel 41

Analogt med de i de ovenstående eksempler beskrevne fremgangsmåder fremstilles nedenstående forbindelser med formelen I, hvori  $R_1 = CH_3$ , Ar = 3-pyridyl og B = COOH.

30	Forbindelse	$R_2$	$R_3$	A	B
	41/1	H	H	$C\equiv C-(CH_2)_3$	COOH
	41/2	H	H	$CH_2S(CH_2)_2$	COOH
	41/3	H	H	$(CH_2)_2O(CH_2)_2$	COOH
	41/4	H	H	$(CH_2)_2O(CH_2)_3$	COOH

De alkylerende udgangsforbindelser for forbindelserne 41/2, 41/3 og 41/4 fremstilles ifølge J. Org. Chem. 34, 2955 (1969), US-patentskrift nr. 3.984.459 eller Chem. Abstr. 83, 166177b.

5 Virkning på thromboxan-syntetase fra blodplader fra mennesker

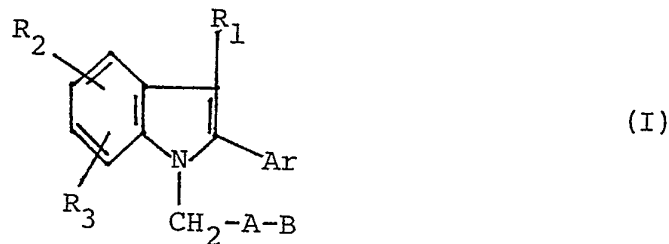
Afprøvningen gennemføres under anvendelse af den tidligere beskrevne fremgangsmåde. Denne in vitrohæmning af thromboxan-syntetase-enzymet påvises analogt med fremgangsmåden ifølge Sun, Biochem. Biophys. Res. Comm. 74, 1432 (1977).

Resultater

	Forbindelse	IC <sub>50</sub> (µM)
	ifølge eksempel	Thromboxan-syntetase
	3	0,003
15	1	0,012
	2	1,800
	4	0,008
	5	0,007
	9	0,021
20	10	0,069
	11	0,050
	6	3,400
	7	0,001
	12	0,260
25	13	0,013

P A T E N T K R A V

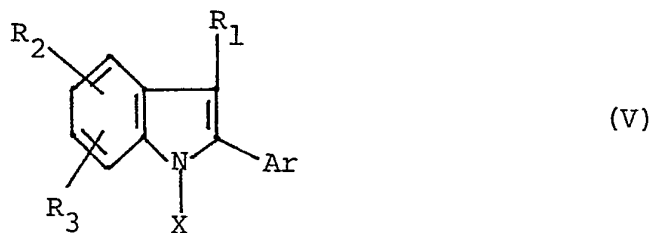
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-substituerede 2-pyridylindoler med den almene formel



hvor  $R_1$  betyder lavalkyl, Ar betyder pyridyl,  $R_2$  og  $R_3$  hver for sig betyder hydrogen, halogen, carboxylavalkyl eller lavalkoxycarbonyllavalkyl, A betyder alkylen med 1-12 C-atomer, phenylen, en direkte binding eller lavalkylen-(thio eller oxy)-phenylen, B betyder carboxy, lavalkoxycarbonyl, carbamoyl eller hydroxymethyl, eller salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

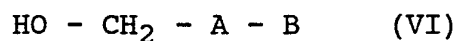
1) kondenserer en forbindelse med formlen

20



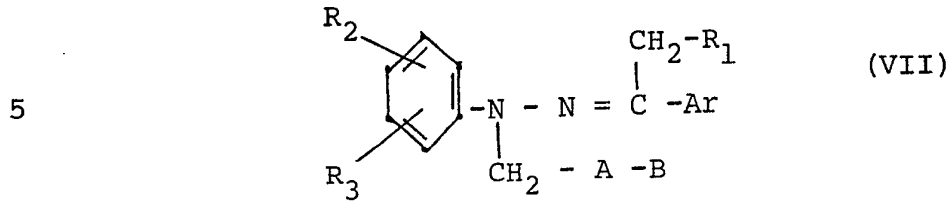
25

hvor X betyder hydrogen, alkalimetal eller tri-lavalkylsilyl, og  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og Ar har de ovenfor angivne betydninger, med et reaktionsdygtigt funktionelt derivat af en forbindelse med formlen



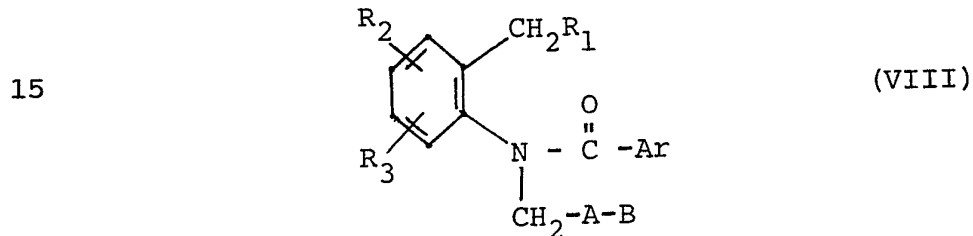
35 hvor A og B har de ovenfor angivne betydninger, eller

2) ringslutter en forbindelse med formlen



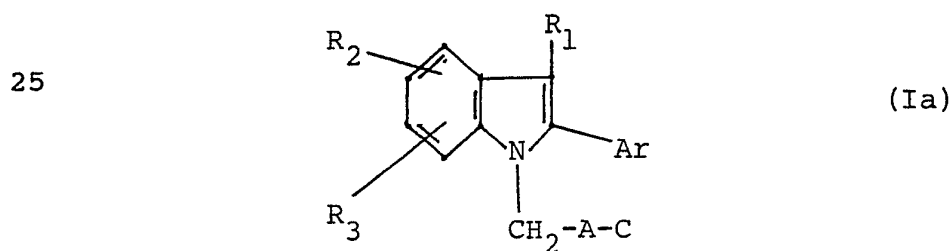
10 hvori Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A og B har de ovenfor angivne betydninger, eller

3) cycliserer en forbindelse med formlen



20 hvori Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A og B har de ovenfor angivne betydninger, eller

4) i en forbindelse med formlen



30

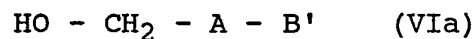
hvor A, Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har de ovenfor angivne betydninger, og C betyder en gruppe, som er forskellig fra B, og som kan omdannes til gruppen B, omdanner gruppen C til gruppen B, eventuelt under forlængelse af kæden A indenfor dennes definition, eller

35

5) til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori R<sub>1</sub>

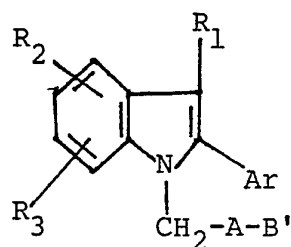


betyder lavalkyl, Ar betyder pyridyl,  $R_2$  og  $R_3$  hver for sig  
 betyder hydrogen, halogen, carboxylavalkyl eller lavalkoxy-  
 carbonyl-lavalkyl, A betyder alkylen med 1-12 C-atomer,  
 phenylen eller en direkte binding, og B betyder carboxy,  
 5 lavalkoxycarbonyl, carbamoyl eller hydroxymethyl,  
 kondenserer en forbindelse med formlen V, hvori X betyder  
 hydrogen, og  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  og Ar har de umiddelbart ovenfor i  
 indledningen til denne variant angivne betydninger, med et  
 reaktionsdygtigt funktionelt derivat af en forbindelse med  
 10 formlen



hvori A har den ovenfor i indledningen til denne variant  
 15 angivne betydning, og B' betyder carboxy, lavalkoxycarbonyl,  
 carbamoyl, mono- eller dilavalkyl-carbamoyl, hydroxymethyl,  
 forethret hydroxymethyl, halogenmethyl, trialkoxymethyl  
 eller cyan, og i en dannet forbindelse med formlen

20



(Ib)

25

hvori B' er forskellig fra B som defineret ovenfor i indled-  
 ningen til denne variant, og  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , A og Ar har de  
 ovenfor i indledningen til denne variant angivne betydninger,  
 30 omdanner gruppen B' til gruppen B, eventuelt under forlæn-  
 gelse af kæden A indenfor dens definition,  
 idet man, om ønsket eller om nødvendigt, midlertidigt beskyt-  
 ter en forstyrrende reaktionsdygtig gruppe ved alle disse  
 fremgangsmåder,  
 35 hvorefter man, om nødvendigt, omdanner en fremstillet for-  
 bindelse med formlen I til en anden forbindelse med formlen

I og/eller, om ønsket eller om nødvendigt, omdanner en fremstillet fri forbindelse til et salt eller et fremstillet salt til den fri forbindelse eller til et andet salt og/eller, om ønsket, adskiller en dannet blanding af isomere eller racemater i de enkelte isomere eller racemater og/eller, om ønsket, opspalter dannede racemater i de optiske antipoder.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
10 ved, at man fremstiller 1-(7-carboxyheptyl)-3-methyl-2-(3-pyridyl)-indol eller et salt deraf.