
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8001351**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Nieuwe indolderivaten.**

⑤1 Int.CI³: C07D403/06, C07D403/14, C07D405/14, C07D409/14,
C07D417/14, A61K31/41, A61K31/495.

⑦1 Aanvrager: Pfizer Corporation te Colon, Panama.

⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8001351.

②2 Ingediend 6 maart 1980.

③2 Voorrang vanaf 7 maart 1979.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7908123 .

②3 --

⑥1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 9 september 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe indolderivaten.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe indol-derivaten en in het bijzonder op bepaalde 3-(imidazol-1-ylalkyl)-indolen. Dergelijke verbindingen zijn in staat om selectief de werking van het thromboxan synthetase enzym te belemmeren zonder de werking van het prostacycline synthetase of het cyclo-oxygenase enzym aanmerkelijk te belemmeren. De verbindingen kunnen derhalve bruikbaar zijn bij bijvoorbeeld de behandeling van thrombose, ischemische hartziekte, beroerte, een voorbijgaande ischemische aanval, migraine en de vaatcomplicaties bij diabetes.

De uitvinding verschaft derhalve nieuwe verbindingen met formule 1, waarin R_1 waterstof of een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, R_2 waterstof, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen of een fenylgroep die desgewenst gesubstitueerd is door een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, fluor, chloor of broom, is, R_3 waterstof, een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, een hydroxygroep, trifluormethylgroep, di-(korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen)aminogroep, fluor, chloor of broom is, X een groep $-(CH_2)_n-$, een groep met formule 7, formule 8 of formule 9 is, waarin n een geheel getal is van 1-3; Y een groep $-CO_2R_4$, $-CONHR_5$, $-CON$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen) $_2$, $-CN$, tetrazol-5-yl, $-CONHCOR_6$, $-CONHCN$ of $-CONHSO_2R_6$ is, of, wanneer X een groep $-(CH_2)_n-$ is en n gelijk is aan 2 of 3, Y een groep $-NH_2$, $-NHCOR_6$, $-NHCO_2$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen), $-NECONHR_5$, $-NHSO_2R_6$, $-OH$ of een groep met formule 10 of formule 11 is, R_4 waterstof of een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, R_5 waterstof, een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een

fenyl, thiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl of pyridazinyl-
groep is, R_6 een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een
cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een pyridylgroep of een
fenylgroep, die desgewenst gesubstitueerd is door een korte keten
5 alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met
1-4 koolstofatomen, fluor, chloor of broom, is alsmede farmaceutisch
aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan en biovoorlopers daarvoor.

De uitvinding verschaft derhalve een methode voor
het verhinderen van de werking van het thromboxan synthetase enzym
10 bij een dier, met inbegrip van de mens, zonder dat daardoor de wer-
king van prostacycline synthetase of cyclo-oxygenase enzym daardoor
aanmerkelijk wordt belemmerd, door toediening aan het dier van een
werkzame hoeveelheid van een verbinding met formule 1 of een farma-
ceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een farmaceutisch preparaat
15 dat een dergelijke verbinding of zout bevat, desgewenst tezamen met
een farmaceutisch aanvaardbare verdunner of drager.

De uitvinding verschaft verder een verbinding met
formule 1 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan of een
farmaceutisch preparaat dat een dergelijke verbinding of zout bevat,
20 desgewenst tezamen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunnings-
middel of drager, ten gebuik bij de behandeling bij een dier, met
inbegrip van de mens, om de werking van het thromboxan synthetase
enzym te belemmeren, zonder in aanmerkelijke mate de werking te
belemmeren van het prostacycline synthetase of cyclo-oxygenase enzym.

De uitvinding heeft ook betrekking op een farma-
ceutisch preparaat dat een verbinding met formule 1 of farmaceutisch
aanvaardbaar zuuradditiezout in voor toediening geschikte vorm bevat,
desgewenst tezamen met een farmaceutisch aanvaardbaar verdunnings-
25 middel of drager.

De uitvinding heeft tevens betrekking op farma-
ceutisch aanvaardbare biovoorlopers van verbindingen met formule 1.

In deze beschrijving heeft de uitdrukking "farma-
ceutisch aanvaardbare biovoorloper" van een verbinding met formule 1
betrekking op een verbinding met een structuurformule die afwijkt
35 van de verbindingen met formule 1 maar die desondanks bij toediening

aan een dier of mens, in het lichaam van de patiënt wordt omgezet in een verbinding met formule 1.

Farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten van de verbindingen volgens de uitvinding zijn zouten met zuren die farmaceutisch aanvaardbare anionen bevatten, bijvoorbeeld het hydrochloride, hydrobromide, sulfaat of bisulfaat, fosfaat of zuurfosfaat, acetaat, maleaat, fumarat, lactaat, tartraat, citraat, gluconaat, succinaat of p-tolueensulfonaatzout.

Alkyl en alkoxygroepen met 3 of meer koolstofatomen en alkanoylgroepen met 4 koolstofatomen kunnen recht of vertakt zijn.

Voorkeursverbindingen volgens de uitvinding zijn de verbindingen waarin R_1 waterstof is, R_3 waterstof of broom is en R_2 waterstof, een isopropyl of cyclopropylgroep is, in het bijzonder waarbij R_1 , R_2 en R_3 ieder waterstof zijn. In een voorkeursgroep van verbindingen is X een groep $-(CH_2)_n-$, in het bijzonder $-CH_2-$ of $-(CH_2)_2-$. In een andere voorkeursgroep van verbindingen is X een benzylgroep, in het bijzonder een 4-gesubstitueerde benzylgroep. Voor Y wordt de voorkeur gegeven aan één van de groepen $-CO_2H$, $-CO_2CH_2-$, $-CH_3$, $-CONH_2$, $-CONHC_6H_5$, $-NHCOC_6H_5$, $-NHSO_2C_6H_5$, $-NHCONHCH_3$, $-NHCONHC_6H_5$ of tetrazolyl; waarbij in het bijzonder de voorkeur wordt gegeven aan $-CO_2H$ en $-CONH_2$.

In het bijzonder bevoorkeurde afzonderlijke verbindingen zijn

5-broom-1-carboxyethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol,
1-carboxyethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol,
1-carboxyethyl-2-cyclopropyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol,
1-(4-carboxybenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol,
1-carboxymethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol,
1-carbamoylethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol, en
1-(4-carbamoylbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen op een aantal verschillende manieren worden bereid:

(1) bij één werkwijze volgens de uitvinding kunnen de verbindingen met formule 1, waarin R_1 , R_2 , R_3 , X en Y de

bovenstaande betekenis hebben, worden bereid uit de verbinding met formule 2, waarin R_1 , R_2 en R_3 de bovenstaande betekenis hebben, maar R_3 geen hydroxygroep mag zijn, door het uit de verbinding met formule 2 verkregen anion door gebruik van een sterke base te laten reageren met een alkyleringsmiddel met formule 3, waarin hal staat voor chloor, broom of jood, X de bovenstaande betekenis heeft en Y een groep $-\text{CO}_2\text{R}_4$ (waarin R_4 een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is), $-\text{CONHR}_5$ (waarin R_5 een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een fenylgroep is), $-\text{CON}(\text{korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen})_2$, $-\text{CN}$ of, wanneer X een groep $-(\text{CH}_2)_n-$ is en n gelijk is aan 2 of 3, $-\text{NHCOR}_6$ (waarin R_6 een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een fenylgroep is) is en desgewenst gebruikelijke chemische omzettingsreacties toepast om de verbindingen met formule 1 te verkrijgen waarin Y de bovenstaande betekenis heeft afwijkend van de hier direct aan voorafgaand gegeven betekenis in de verbinding met formule 3 en desgewenst de verbindingen met formule 1 waarin R_3 een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen is, laat reageren met BBr_3 , waardoor verbindingen worden verkregen waarin R_3 een hydroxygroep is, en desgewenst een farmaceutisch aanvaardbaar zout van het produkt bereid.

Geschikte basen ten gebuik bij de vorming van het anion uit de verbinding met formule 2 zijn natriumamide of een alkalimetaalhydride; als base wordt de voorkeur gegeven aan natriumhydride. De bromiden met formule 3 waarin hal broom is verdienen de voorkeur als alkyleringsmiddelen. Voorbeelden van geschikte alkyleringsmiddelen zijn esters van broomalkaancarbonsuren, bijvoorbeeld ethyl broomacetaat, α -halogeentolueenderivaten, bijvoorbeeld α -broomtoluonitrile en ethyl α -broomtoluaat, en halogeenalkanoylaniline derivaten, bijvoorbeeld 3-chloorpropionanilide.

Bij een karakteristieke methode wordt de geschikte verbinding met formule 2 opgelost in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld droog dimethylformamide en daarna wordt voorzichtig natriumhydride toegevoegd. Nadat de vorming van het anion voltooid is wordt dan het geschikte alkyleringsmiddel toegevoegd en de verkregen oplossing wordt tot 24 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het

reactiemengsel wordt dan uitgedoosd in water en het verkregen mengsel wordt geëxtraheerd met een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld ethylacetaat en de organische fase wordt gewassen met water, gedroogd en ingedampt, waardoor het gewenste produkt wordt verkregen, dat
 5 zonodig gezuiverd kan worden door omkristalliseren of door chromatograferen.

De bereiding van de uitgangsmaterialen met formule 2 wordt beschreven in Europese octrooiaanvraag 0003901.

(2) Verbindingen met formule 1, waarin X een groep
 10 $-(CH_2)_2-$ is en Y een groep $-CN$ is, kunnen worden bereid door reactie van een verbinding met formule 2 met acrylonitrile in aanwezigheid van een base. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd met de verbinding met formule 2 en het acrylonitrile opgelost in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld dioxan. Een sterke base, bijvoorbeeld
 15 benzyltrimethylammoniumhydroxyde, wordt dan toegevoegd en de verkregen oplossing wordt gedurende een uur of zo verwarmd, bijvoorbeeld op $50-60^\circ C$. Het produkt wordt geïsoleerd en verder desgewenst gezuiverd op de wijze als hierboven beschreven.

(3) Verbindingen met formule 1, waarin R_1 , R_2 , R_3
 20 en X de bovenstaande betekenis hebben, maar R_3 geen hydroxy mag zijn, en Y een groep $-CO_2R_4$ (waarin R_4 een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is), $-CONHR_5$, $-CON$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen) $_2$, $-CN$, of, wanneer X een groep $-(CH_2)_n-$ is en n gelijk is aan 2 of 3, $-NHCOR_6$, $-NHCO_2$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen),
 25 $-NHCONHR_5$ of $-NHSO_2R_6$ (waarin R_5 en R_6 ieder een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een fenylgroep zijn) is, kunnen ook worden bereid uit een verbinding met formule 4, waarin R_1 , R_2 , R_3 , X en Y de bovenstaande betekenis hebben en Z een gemakkelijk verwijderbare groep is, door reactie met imidazool. Geschikte verwijderbare groepen Z zijn $\overset{\oplus}{N}$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen) $_3$, $-Cl$, $-Br$, en $-OSO_2$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen, fenyl, tolyl of p-methoxyfenyl)groepen. Z is bij voorkeur een
 30 $\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3$ groep.

In een karakteristieke methode worden de verbinding met formule 4 en imidazool samen onder terugvloeiing verwarmd
 35

in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, gedurende ten-
hoogste 6 uur. De oplossing wordt dan ingedampt en het produkt wordt
desgewenst gezuiverd, bijvoorbeeld door chromatograferen en/of om-
kristalliseren.

5 De uitgangsmaterialen met formule 4 worden be-
reid uit een verbinding met formule 5, waarin R_2 en R_3 de bovenstaan-
de betekenis hebben (en R_3 geen hydroxygroep mag zijn), door eerst
de groep -X-Y in te voeren volgens de methoden zoals beschreven bij
de werkwijzen (1) of (2) hierboven. Andere methoden kunnen ook wor-
10 den gebruikt, bijvoorbeeld invoering van de substituent, wanneer
-X-Y een groep $-(CH_2)_3CO_2R_4$ is, kan tot stand worden gebracht door
reactie met γ -butyrolacton bij $200^\circ C$ (zie Annalen, 1955, 596, 158),
in het geval dat R_4 een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen
is, gevolgd door verestering.

15 De imidazolylalkyl-substituent op de 3-plaats
wordt dan ingevoerd overeenkomstig de algemene methode als beschreven
in Europese octrooiaanvraag 0003901 als boven genoemd, bijvoorbeeld
door een Mannich reactie met een aldehyde R_1CHO in aanwezigheid van
een di-korte keten alkylamine, bijvoorbeeld dimethylamine, gevolgd
20 door quaterneren, bijvoorbeeld met methyljodide, waardoor de verbin-
ding met formule 4 wordt verkregen waarin Z een groep $-N(CH_3)_3^+$ is.
De verbindingen met formule 5 zijn bekende verbindingen of ze worden
volgens overeenkomstige methoden bereid.

(4) Verbindingen waarin X een groep $-(CH_2)_n-$ is
25 (waarin n gelijk is aan 2 of 3) en Y een aminogroep is, kunnen wor-
den bereid uit de verbinding met formule 2 als boven genoemd (voor-
opgesteld dat R_3 geen hydroxygroep is), door alkyleren met een ver-
binding met formule 6, waarin Q een verwijderbare groep is, bijvoor-
beeld chloride, bromide, jodide, $-OSO_2$ (korte keten alkyl, fenyyl,
30 tolyl, of p-methoxyfenyl). Jodide of metaalsulfonyl zijn de bij
voorkeur gebruikte verwijderbare groepen. De reactie wordt uitge-
voerd door eerst het anion van de verbinding met formule 2 te vormen
door reactie met natriumhydride zoals hierboven beschreven en ver-
volgens de verbinding met formule 6 toe te voegen. De reactie, die
35 gekatalyseerd kan worden door toevoegen van natriumjodide, is in het

algemeen binnen 24 uur voltooid bij kamertemperatuur. Het produkt kan dan worden geïsoleerd door verwijdering van het oplosmiddel en zuiveren, desgewenst voorafgaande aan de verwijdering van de ftaloyl-groep, teneinde het vrije amine te verschaffen. De ftaloyl-groep kan worden verwijderd met behulp van standaard technieken voor de verwijdering van deze groep, bijvoorbeeld door een oplossing van het met ftaloyl beschermde produkt met hydrazinehydraat onder terugvloei- en te verwarmen in ethanol gedurende verscheidene uren en het vrije amine wordt dan geïsoleerd en gezuiverd volgens gebruikelijke methoden.

(5) Verbindingen met formule 1, waarin R_3 een hydroxygroep is, kunnen worden verkregen uit de overeenkomstige verbinding waarin R_3 een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen is, door reactie met boortribromide. Deze reactie wordt op gebruikelijke wijze uitgevoerd, bijvoorbeeld door overmaat boortribromide toe te voegen aan een oplossing of suspensie van het alkoxyindol in een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld dichloormethaan. Na verscheidene uren bij kamertemperatuur wordt methanol toegevoegd om overmaat reagens te vernietigen en het hydroxy-gesubstitueerde produkt wordt dan geïsoleerd en gezuiverd volgens gebruikelijke methoden zoals hierboven beschreven.

(6) Natuurlijk kunnen bepaalde groepen Y worden verkregen door chemische omzettingsreacties en deze mogelijkheden zijn de vakman bekend. Zo kunnen bijvoorbeeld verbindingen met formule 1, waarin Y een carboxygroep is, worden verkregen door hydrolyse van de overeenkomstige esters, waarin Y een groep $-\text{CO}_2\text{R}_4$ is en R_4 een korte keten alkylgroep is. Het zuur kan worden omgezet in verschillende derivaten, bijvoorbeeld vorming van het zuurchloride of imidazolide, gevolgd door reactie met ammoniak, levert de amiden, waarin Y een groep $-\text{CONH}_2$ is. Op overeenkomstige wijze levert reactie van het zuurchloride of imidazolide met een korte keten alkyl (met 1-4 koolstofatomen)amine verbindingen, waarin Y een groep $-\text{CONHR}_5$ is en R_5 een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, of een reactie met een di-korte keten alkylamine levert verbindingen waarin Y een groep $-\text{CON}(\text{korte keten alkyl met 1-4 koolstof-}$

atomen)₂ is of een reactie met een cycloalkylamine, aniline of heterocyclisch amine levert verbindingen waarin Y een groep -CONHR₅ is en R₅ een cycloalkyl, fenyl of heterocyclische groep is.

De amiden, waarin Y een groep -CONH₂ is, kunnen
 5 ook worden bereid door hydrolyse van de verbinding met formule 1
 waarin Y een cyaangroep is, bijvoorbeeld door gebruik van koud
 geconcentreerd zoutzuur in het geval van de alkylnitrilen, waarin
 X een groep -(CH₂)_n - is of alkalisch waterstofperoxyde in het geval
 van de arylnitrilen waarin X een groep met formule 7 is. Krachtiger
 10 alkalische hydrolyse van het nitrile kan ook worden gebruikt om de
 overeenkomstige zuren te verschaffen, waarin Y een carboxygroep is,
 of in plaats daarvan kan de tetrazol-5-ylring worden opgebouwd door
 reactie van het nitrile met een azide, bijvoorbeeld natriumazide.

Verbindingen waarin Y een groep -CONHCOR₆,
 15 -CONHSO₂R₆ of -CONHCN is, kunnen worden verkregen door behandeling
 van het overeenkomstige zuurimidazolide met een geschikt carbonamide,
 sulfonamide of cyaanamide bij een temperatuur in het traject van
 100-150° C. In het geval van verbindingen waarin Y een groep
 -CONHSO₂R₆ of -NHCN is, wordt het produkt dikwijls geïsoleerd in de
 20 alternatieve hydroxyimino tautomere vorm.

Op overeenkomstige wijze levert acyleren of sulfonyleren van een verbinding met formule 1, waarin Y een aminogroep met een korte keten alkanoyl (met 2-5 koolstofatomen)chloride, een cycloalkanoyl (met 4-7 koolstofatomen)chloride, aroylchloride, picoloylchloride of korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen of arylsulfonylchloride de overeenkomstige verbinding waarin Y een groep
 25 -NHCOR₆ of -NHSO₂R₆ is en R₆ de bovenstaande betekenis heeft. In plaats daarvan levert acyleren van een verbinding met formule 1 waarin Y een aminogroep is met een korte keten alkanoyl (met 2-5
 30 koolstofatomen), cycloalkanoyl (met 4-7 koolstofatomen), aroyl of picoloylimidazolide, verkregen uit het geschikte zuur door reactie met N,N-carbonyldiimidazol, de overeenkomstige verbinding waarin Y een groep -NHCOR₆ is en R₆ de bovenstaande betekenis heeft. Reactie van het amine met kaliumisocyanaat of een korte keten alkyl (met 1-4
 35 koolstofatomen), aryl of heterocyclisch isocyanaat levert weer

verbindingen waarin Y een groep $-\text{NHCONHR}_5$ is. De laatstgenoemde
 verbindingen kunnen ook worden bereid door opeenvolgende behandeling
 van het amine met N,N'-carbonyldiimidazool en ammoniak of een
 geschikt amine. Reactie van het amine met een korte keten alkyl-
 5 chloorformiaat levert verbindingen waarin Y een groep $-\text{NHCO}_2$ (korte
 keten alkyl met 1-4 koolstofatomen) is.

Verbindingen waarin Y een cyaanguanidine of aryl-
 sulfonylguanidinegroep is, kunnen worden bereid door opeenvolgende
 behandeling van de verbinding met formule 1, waarin Y een amino-
 10 groep is, met een dialkylaminodithiocarbonaat derivaat met de formu-
 le $(\text{CH}_3\text{S})_2\text{C}=\text{NCN}$ of $(\text{CH}_3\text{S})_2\text{C}=\text{NSO}_2\text{Ph}$, gevolgd door additie van een
 verbinding met de formule R_4NH_2 .

Hydrolyse van de verbindingen waarin Y een groep
 $-\text{NHCOR}_6$ is en R_6 een korte keten alkylgroep of een fenylgroep is,
 15 kan omgekeerd worden gebruikt voor de bereiding van verbindingen
 waarin Y een groep $-\text{NH}_2$ is.

Verbindingen waarin Y een tetrazolylgroep is,
 worden bereid uit het cyaanderivaat door reactie met natriumazide
 en ammoniumchloride.

20 Verbindingen met formule 1, waarin X een groep
 $-(\text{CH}_2)_n-$ is, en n gelijk is aan 2 of 3 en Y een groep $-\text{OH}$ is, kunnen
 worden verkregen door reductie van de overeenkomstige verbinding
 waarin n gelijk is aan 1 of 2, Y gelijk is aan $-\text{CO}_2\text{R}_4$ en R_4 een
 korte keten alkylgroep is, met behulp van lithiaaluminiumhydride.

25 Al deze reacties zijn volkomen gebruikelijk en de
 methoden en omstandigheden om ze uit te voeren zijn de vakman bekend,
 net als andere mogelijkheden en variaties.

De farmaceutisch aanvaardbare zuuradditiezouten
 van de verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden bereid vol-
 30 gens gebruikelijke methoden, bijvoorbeeld door de vrije base in een
 geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld ethanol, te laten reageren met
 een oplossing die één equivalent van het gewenste zuur in een geschikt
 oplosmiddel, bijvoorbeeld ether, bevat. Het zout slaat in het alge-
 meen uit de oplossing neer of wordt door verdampen van het oplos-
 35 middel teruggewonnen.

Wanneer de verbindingen volgens de uitvinding een asymmetrisch koolstofatoom bevatten, omvat de uitvinding de racemische mengsels en de gescheiden D- en L-optisch actieve isomere vormen. Dergelijke vormen zijn volgens gebruikelijke methode te isoleren, bijvoorbeeld door gefractioneerde kristallisatie van een zout met een geschikt optisch actief zuur, bijvoorbeeld wijnsteen-
5 zuur.

De verbindingen met formule 1 blijken selectief de werking van het thromboxan synthetase enzym te belemmeren zonder in aanmerkelijke mate de werking van het prostacycline synthetase of cyclo-oxygenase enzym te belemmeren. Derhalve zijn de verbindingen van belang voor de behandeling van verschillende klinische toestanden, die worden gekenmerkt door een verstoorde balans van prostacycline/thromboxan A_2 . Om de hieronder vermelde redenen behoren tot deze toestanden thrombose, ischemische hartziekte, beroerte, voorbijgaande ischemische aanval, migraine en de vaatcomplicaties bij diabetes.
10
15

Uit onderzoekwerk is gebleken, dat in de meeste weefsels het hoofdprodukt van het arachidonzuur metabolisme één van twee instabiele stoffen is, thromboxan A_2 (TxA_2) of prostacycline (PGI_2). (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1975, 72, 2994, Nature, 1976, 263, 663, Prostaglandins, 1976, 12, 897). In de meeste gevallen zijn de prostaglandinen PGE_2 , PGF_2 en PGD_2 betrekkelijk ondergeschikte nevenprodukten van dit biosynthetische verloop. De ontdekking van thromboxan A_2 en prostacycline heeft het begrip van vaathomeostasis aanzienlijk verhoogd, prostacycline is bijvoorbeeld een krachtige vaatverwijder en belemmeraar van plaatjesaggregatie en in dit laatste opzicht is het de krachtigste endogene stof die tot nu toe ontdekt is. Het prostacycline synthetase enzym ligt in de endothelale laag van de vaten en wordt gevoed door endoperoxyden die vrijkomen uit bloedplaatjes die in aanraking komen met de vaatwand. Het aldus gevormde prostacycline is belangrijk voor het voorkomen van plaatjesafzetting op vaatwanden (Prostaglandins, 1976, 12, 685, Science, 1976, 17, Nature, 1978, 273, 765).
20
25
30

35 Thromboxan A_2 wordt gesynthetiseerd door het

thromboxan synthetase enzym, dat bijvoorbeeld in bloedplaatjes zit. Thromboxan A₂ is een krachtige vasoconstrictor en aggregatie bevorderende stof. Als zodanig zijn de werkingen daarvan direct tegengesteld aan die van prostacycline. Wanneer om een of andere reden
5 prostacycline vorming door de vaten belemmerd wordt, dan worden de endoperoxyden die door plaatjes gevormd worden, die in aanraking komen met de vaatwand, omgezet in thromboxan, maar worden deze niet doelmatig omgezet in prostacycline (Lancet, 1977, 18, Prostaglandins, 1978, 13, 3). Wijziging van het prostacycline/thromboxan evenwicht
10 ten gunste van laatstgenoemde stof zou kunnen leiden tot plaatjesaggregatie, vaatkrampen (Lancet, 1977, 479, Science, 1976, 1135, Am. J. Cardiology, 1978, 41, 787) en verhoogde gevoeligheid voor atherothrombose (Lancet (i) 1977, 1216). Het is ook bekend dat bij experimentele atherosclerose de prostacycline opwekking wordt onderdrukt en thromboxan A₂ vorming wordt verhoogd (Prostaglandins, 1977, 15 14, 1025 en 1035). Daardoor wordt thromboxan A₂ als oorzakelijk middel beschouwd bij "variant angina", myocardiale infarcten, plotselinge hartdood en beroerte (Thromb. Haemostatis, 1977, 38, 132). Uit onderzoeken met konijnen is gebleken, dat ECG wijzigingen
20 die karakteristiek zijn voor deze aandoeningen werden veroorzaakt bij directe injectie van vers bereid thromboxan A₂ in het hart van de dieren (Biochem. aspects of Prostaglandins and Thromboxanes, N- Kharasch en J. Fried, Academic Press 1977, blz. 189). Deze techniek wordt als een uniek diermodel beschouwd van de hartaanvallen
25 van coronair patiënten en is gebruikt om te laten zien dat toediening van een verbinding waarvan wordt aangenomen dat deze de werkingen van thromboxan A₂ tegengaat, de konijnen beschermt tegen de nadelige gevolgen van thromboxan A₂ injectie. Een ander gebied waar een verstoring van het evenwicht van PGI₂/TxA₂ een bijdragende
30 factor wordt beschouwd is dat van migraine. De migraine hoofdpijn wordt in verband gebracht met veranderingen in intra en extra cerebrale bloedstroom, in het bijzonder een voorafgaande aan de hoofdpijn optredende vermindering van cerebrale bloedstroom gevolgd door uitzetting in beide vaatgebieden tijdens de hoofdpijnfase.

35

Voorafgaande aan de ontwikkeling van de hoofdpijn

zijn de bloedspiegels van 5-hydroxytryptamine verhoogd en dit doet het optreden veronderstellen van in vivo aggregatie en afgifte van het amine uit de plaatjesopslag. Het is bekend, dat de bloedplaatjes van migraine patiënten gemakkelijker aggregeren dan die van normale individuen (J. Clin. Pathol., 1971, 24, 250, J. Headache, 1977, 17, 101). Bovendien is nu verondersteld, dat niet alleen een abnormaal gedrag van de plaatjesfunctie een hoofdfactor is bij de pathogenese van migraine aanvallen maar dat dit in feite hun voornaamste oorzaak is (Lancet (i), 1978, 501). Derhalve zou een geneesmiddel, dat selectief de plaatjesfunctie modificeert om thromboxan A₂ vorming te belemmeren een aanmerkelijk nut verschaffen bij de migraine therapie.

Abnormaliteiten van het plaatjesgedrag zijn vermeld bij patiënten met diabetes mellitus (Metabolism, 1979, 28, 394, Lancet, 1978 (i), 235). Het is bekend, dat diabetische patiënten bijzonder gevoelig zijn voor microvaatcomplicaties, atherosclerose en thrombose en plaatjeshyperreactiviteit is verondersteld de oorzaak te zijn van dergelijke angiopathie. Plaatjes van diabetische patiënten vormen verhoogde hoeveelheden TxB₂ en malondialdehyde (Symposium "Diabetes and Thrombosis - Implications for Therapy", Leeds U.K., april 1977). Er is ook aangetoond dat bij ratten met experimentele diabetes de vaatprostacycline produktie wordt belemmerd en TxA₂ synthese uit de plaatjes verhoogd is (IV International Prostaglandins Conference, Washington, D.C., mei 1979). Derhalve wordt het verstoorde evenwicht tussen prostacycline en TxA₂ verantwoordelijk geacht voor de microvaatcomplicaties bij diabetische patiënten. Een TxA₂-synthetase belemmerende factor zou derhalve voor klinisch gebruik van nut zijn voor het voorkomen van deze vaatcomplicaties.

Aspirine en de meeste andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen belemmeren het cyclo-oxygenase enzym. De werking daarvan bestaat uit het afsluiten van de vorming van de PGG₂/H₂ endoperoxyden en daardoor vermindert het zowel de prostacyclinespiegel als de thromboxan A₂ spiegel. Aspirine en daarop gelijkende geneesmiddelen zijn klinisch beoordeeld op het voorkomen

van beroerten en hartaanvallen (New England and J. Med. 1978, 299, 53, B.M.J., 1978, 1188, Stroke, 1977, 8, 301).

Ofschoon enige bemoedigende resultaten zijn verkregen met deze geneesmiddelen, zou een verbinding die specifiek thromboxan A₂ vorming belemmert en de biosynthese van prostacycline onaangetast laat, van groter belang zijn voor deze klinische aandoeningen (Lancet (ii) 1978, 780).

De werking van de verbindingen met formule 1 of het thromboxan synthetase enzym en het prostacycline synthetase en cyclo-oxygenase enzym is gemeten met de volgende in vitro enzym proeven:

1. Cyclo-oxygenase.

Microsomen uit de zaadzakjes van rammen (Biochemistry, 1971, 10, 2372) worden geïncubeerd met arachidonzuur (100 μmol, 1 min., 22° C) om PGH₂ te vormen en monsters van het reactiemengsel worden geïnjecteerd in een stroom van Krebs-bicarbonaat bij 37° C (dat een mengsel bevat van antagonisten (Nature, 1978, 218, 1135) en indomethacine (Brit. J. Pharmacol., 1972, 45, 451), dat over een spiraalvormig gesneden strook konijnen aorta stroomt (Nature 1969, 223, 29). Het vermogen van een verbinding om enzym te belemmeren wordt gemeten door de toename te vergelijken van de isometrische spanning die veroorzaakt wordt door PGH₂ in afwezigheid van de proefverbinding en na voorincubatie van het enzym met de onderzochte verbinding gedurende 5 min.

25 2. Prostacycline (PGI₂) synthetase.

Varkens aorta microsomen (Nature, 1976, 263, 663) worden geïncubeerd (30 sec., 22° C) met PGH₂ dat gevormd is zoals beschreven onder 1) en monsters worden biologisch onderzocht zoals beschreven in 1). PGI₂ vorming wordt indirect bepaald door de afname te meten van de PGH₂ veroorzaakte spanning (PGI₂ zelf veroorzaakt geen samentrekken van de aorta). Deze afname kan volledig worden voorkomen door voorincubatie van het enzym met de selectieve PGI₂ synthetase belemmerende factor, 15-hydroxyarachidonzuur (Prostaglandins, 1976, 12, 715). De proefverbinding wordt dan voorgeïncubeerd met het enzym gedurende 5 min. en het vermogen om de afname

van de spanning te voorkomen wordt gemeten.

3. Thromboxan A₂ (TxA₂) synthetase.

Met indomethacine voorbehandelde menselijke
plaatjes microsomen (Science, 1976, 193, 163) worden gefincubeerd
5 (2 min., 0° C) met PGH₂ (bereid zoals in 1) en monsters van het
reactiemengsel laat men over twee konijnen aorta spiralen stromen
die gescheiden zijn door een vertragingsspiraal (2 min.). Deze
laatste is nodig om de selectieve afbraak van het instabieler
thromboxan A₂ (Proc. Nat. Acad. Sci., 1975, 72, 2994) mogelijk te
10 maken, waardoor het mogelijk wordt om verhoogde isometrische span-
ning tengevolge van het gevormde TxA₂ en het resterende PGH₂ afzon-
derlijk te meten. De proefverbinding wordt voorgefincubeerd met
enzym gedurende 5 min. en het vermogen daarvan om het thromboxan
synthetase enzym te belemmeren wordt gemeten als zijn vermindering
15 van de TxA₂ component van de isometrische spanning.

Verbindingen volgens de uitvinding die op deze
manier zijn onderzocht blijken in staat te zijn om selectief het
thromboxan synthetase enzym te belemmeren.

Naast het bovenstaande is een in vitro proef voor
20 het meten van de belemmering van menselijke bloedplaatjesaggregatie
beschreven en deze kan gebruikt worden voor het voorspellen van
klinische anti-thrombotische doelmatigheid (Lancet (ii), 1974, 1223,
J. Exp. Med., 1976, 126, 171). Beide klinisch werkzame middelen
aspirine en sulfinpyrazon vertonen belemmerende werking in vitro
25 tegen verschillende aggregatie veroorzakende middelen bij deze
proef.

Een aantal in vivo proeven bij dieren zijn ook
beschreven voor het beoordelen van mogelijke anti-thrombotische
geneesmiddelen. Intraveneuze injectie van arachidonzuur veroorzaakt
30 de dood bij konijnen door het veroorzaken van klonters van plaat-
jes en embolie-vorming in de longen. Ook hier beschermen zowel het
klinisch werkzame aspirine (Agents and Actions, 1977, 1, 481) en
sulfinpyrazon (Pharmacology, 1976, 14, 522) het konijn tegen de
dodelijke werking van de injectie. Sulfinpyrazon blijkt ook de
35 aggregatie van plaatjes te voorkomen in een buiten lichamelijke lus

van de buik aorta van ratten in vivo (Thromb. Diathes, Haem., 1973, 30, 138).

De verbindingen kunnen oraal worden toegediend in de vorm van tabletten of capsules die een eenheidsdosis van de verbinding bevatten tezamen met excipiënten zoals maïszetmeel, calciumcarbonaat, dicalciumfosfaat, alginezuur, lactose, magnesiumstearaat, "Primogel" (handelsmerk) of talk. De tabletten worden karakteristiek bereid door granuleren van de bestanddelen met elkaar en het samenpersen van het verkregen mengsel tot tabletten van de gewenste grootte. Capsules worden karakteristiek bereid door granuleren van de bestanddelen met elkaar en afvullen daarvan in harde gelatine-capsules van de geschikte maat die de gewenste dosering bevatten.

De verbindingen kunnen ook parenteraal worden toegediend, bijvoorbeeld door intramusculaire, intraveneuze of subcutane injectie. Voor parenterale toediening worden ze het beste gebruikt in de vorm van een steriele waterige oplossing, die andere opgeloste stoffen kan bevatten, zoals spannings- en pH-instellers. De verbindingen kunnen worden toegevoegd aan gedestilleerd water en de pH kan worden ingesteld op 3-6 met behulp van een zuur, zoals citroenzuur, melkzuur of zoutzuur. Voldoende opgeloste stoffen, zoals dextrose of zout kunnen worden toegevoegd om de oplossing isotonisch te maken. De verkregen oplossing kan dan worden gesteriliseerd en worden afgevuld in steriel glasflacons van een geschikte grootte die het gewenste volume oplossing kan bevatten. De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook worden toegediend als infuus van een parenterale formulering zoals hierboven beschreven in een ader.

Voor orale toediening aan mensen wordt aangenomen, dat het dagelijkse doseringsniveau van een verbinding volgens de uitvinding 0,1-20 mg/kg/dag dient te bedragen voor een karakteristieke volwassen patiënt (70 kg). Voor parenterale toediening wordt aangenomen dat het dagelijkse doseringsgehalte van een verbinding met formule 1 0,01-0,5 mg/kg/dag bedraagt voor een karakteristieke volwassen patiënt. Zo bevatten tabletten of capsules in het algemeen

5-150 mg van de actieve verbinding voor orale toediening tot drie keer daags. Doseringseenheden voor parenterale toediening zullen 0,5-35 mg bevatten van de actieve verbinding. Een karakteristieke flacon kan een 10 ml flacon zijn die 5 mg actieve verbinding bevat in 6-10 ml oplossing.

Het zal natuurlijk duidelijk zijn dat in ieder geval de geneesheer de feitelijke dosering bepaalt, die het geschiktst is voor het individu en deze zal variëren afhankelijk van leeftijd, gewicht en respons van de patiënt. De bovenstaande doseringen zijn voorbeelden voor de gemiddelde patiënt, maar er kunnen natuurlijk individuele gevallen zijn waarin hogere of lagere doseringstrajecten hun voordeel bieden.

Verbindingen volgens de uitvinding die onderzocht zijn met behulp van de hierboven beschreven methoden blijken in staat te zijn om selectief het thromboxan synthetase enzym te belemmeren. De resultaten van deze proeven zijn samengevat in onderstaande tabel, die de molaire concentratie vermeldt van iedere verbinding die een 50 %-ige verandering veroorzaakte in de werking van het betreffende enzym op isometrische spanning, dat wil zeggen een 50 %-ige belemmering veroorzaakte van de werking van dat enzym.

Voorbeeld Molaire concentratie die 50 % belemmering veroorzaakt van

	(1) Thromboxan synthetase	(3) Prostacycline synthetase
25	I $1,8 \times 10^{-8}$	$2,4 \times 10^{-5}$
	IV $4,8 \times 10^{-9}$	$2,2 \times 10^{-6}$
	VII $1,6 \times 10^{-10}$	$>10^{-4}$
	X $1,2 \times 10^{-8}$	$>10^{-4}$
	XI $4,0 \times 10^{-11}$	$>10^{-4}$
30	XIII $2,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-4}$
	XIV $3,7 \times 10^{-11}$	$4,0 \times 10^{-5}$
	XX $1,8 \times 10^{-12}$	$>10^{-4}$
	XXIII $8,0 \times 10^{-10}$	$>10^{-4}$
	XXIV $1,6 \times 10^{-10}$	$>10^{-4}$
35	XXV $2,4 \times 10^{-9}$	$>10^{-4}$

Voorbeeld <u>Molaire concentratie die 50 % belemmering veroorzaakt van</u>			
		(1) Thromboxan synthetase	(3) Prostacycline synthetase
5	XXVII	$1,4 \times 10^{-7}$	$1,0 \times 10^{-4}$
	XXVIII	$6,0 \times 10^{-9}$	$7,0 \times 10^{-5}$
	XXXVIII	$1,3 \times 10^{-7}$	-
	XLII	$3,4 \times 10^{-11}$	$4,5 \times 10^{-5}$
	XLVI	$2,1 \times 10^{-9}$	-
10	XLVII	$5,5 \times 10^{-9}$	$4,0 \times 10^{-5}$
	XLVIII	$1,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-4}$

De in de tabel aangegeven resultaten laten zien, dat alle verbindingen die onderzocht zijn een 50 % belemmering van het thromboxan synthetase enzym veroorzaakten bij een molaire concentratie van $1,0 \times 10^{-7}$ of minder en verscheidene veroorzaakten 50 % belemmering bij concentraties van 10^{-10} of minder.

Van de verbindingen die onderzocht zijn op het belemmeren van het prostacycline synthetase enzym veroorzaakte er geen een 50 % belemmering bij een molaire concentratie van minder dan 450 x groter dan die bij deze 50 % belemmering veroorzaakten voor het thromboxan synthetase enzym, dat wil zeggen dat ze allen tenminste 450 x sterker als belemmerers voor thromboxan synthetase optreden dan voor prostacycline synthetase en dat vele krachtiger waren met een aanzienlijk grotere factor.

Aangenomen wordt dat alle verbindingen volgens de uitvinding bij onderzoek op deze manier resultaten verschaffen binnen het traject van de reeds onderzochte verbindingen. De bereiding van de nieuwe verbindingen volgens de uitvinding wordt nader toegelicht in onderstaande voorbeelden.

Voorbeeld I

1-(2-Cyaanethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indolfumaraat.

Een 40 %-ige oplossing van benzyltrimethylammoniumhydroxyde in methanol (0,5 ml) werd toegevoegd aan een suspensie

van 3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,97 g) in dioxan (25 ml) dat acrylonitrile (2,0 ml) bevatte, waardoor een heldere oplossing werd verkregen. De oplossing werd 30 min. op 50-60° C verwarmd waarna men deze liet afkoelen en een nacht lang bij kamertemperatuur liet staan. Vervolgens werd de oplossing uitgegoten in water en het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 50 ml). De gecombineerde extracten werden gewassen met water en gedroogd (Na₂SO₄). Verdampen van het oplosmiddel leverde 1-cyaanethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (2,50 g) als een olie.

De olie werd opgelost in een paar ml ethanol en een kleine overmaat van een verzadigde oplossing van fumaarzuur in ether werd toegevoegd. Het neerslag werd afgefiltreerd en uitgekristalliseerd uit butaan-2-on/petroleumether (kpt. 60-80° C) waardoor 1-(2-cyaanethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indolfumaraat met smpt. 167-169° C werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 61,93; H 4,99; N 15,14;

C₁₅H₁₄N₄·C₄H₄O₄ vereist: C 62,28; H 4,95; N 15,29.

Voorbeeld II

1-(2-Cyaanethyl)-3- $\overline{\text{1}}$ -(imidazol-1-yl)ethyl $\overline{\text{7}}$ indolfumaraat.

Behandeling van 3- $\overline{\text{1}}$ -(imidazol-1-yl)ethyl $\overline{\text{7}}$ indol met acrylonitrile volgens de methode van voorbeeld I leverde een olie, die gezuiverd werd door chromatograferen op siliciumdioxide-gel. Elutie met chloroform leverde het produkt als een olie. Een gedeelte werd behandeld met fumaarzuur op de wijze als beschreven in voorbeeld I en de verkregen vaste stof werd uitgekristalliseerd uit ethylacetaat waardoor 1-(2-cyaanethyl)-3- $\overline{\text{1}}$ -(imidazol-1-yl)-ethyl $\overline{\text{7}}$ indolfumaraat met smpt. 128-129° C werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 62,80; H 5,33; N 14,48;

C₁₆H₁₆N₄·C₄H₄O₄ vereist: C 63,15; H 5,30; N 14,73.

35

Voorbeeld III

1-(2-Cyaanethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)-5-methoxyindol.

Behandeling van 3-(imidazol-1-ylmethyl)-5-methoxyindol met acrylonitrile en zuivering van het ruwe produkt als beschreven in voorbeeld II leverde 1-(2-cyaanethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)-5-methoxyindol met smpt. 130° C (uit chloroform/petroleumether (kpt. $60-80^{\circ}$ C)).

Analyse %:

10 Gevonden: C 68,22; H 5,72; N 19,99;

$C_{16}H_{16}N_4O$ vereist: C 68,55; H 5,72; N 19,99.

Andere 1-(2-cyaanethyl)indol homologen zijn op overeenkomstige wijze bereid uit het geschikte 3-(imidazol-1-ylmethyl)indol. In alle gevallen werd het ruwe produkt gedeeltelijk gezuiverd door chromatograferen op siliciumdioxydegel met behulp van chloroform als elutiemiddel en het werd zonder verdere kenmerking gebruikt als uitgangsmateriaal voor de voorbeelden XII-XXII en XXVIII-XXXVII.

De bereiding van de 3-(imidazol-1-ylmethyl)indol uitgangsmaterialen wordt beschreven in Europese octrooiaanvraag 0003901 met uitzondering van 5-chloor-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol dat als volgt werd bereid:

Een oplossing van 5-chloorgramine (3,73 g) en imidazool (1,22 g) in xyleen (20 ml) werd 3 uur onder terugvloeien en daarna gekoeld. De vaste stof werd afgefiltreerd, gewassen met toluen, gevolgd door petroleumether en daarna uitgekristalliseerd uit een mengsel van isopropanol en petroleumether (kpt. $60-80^{\circ}$ C), waardoor 5-chloor-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (3,50 g), smpt. $195-197^{\circ}$ C, werd verkregen.

30 Analyse %:

Gevonden: C 62,48; H 4,31; N 18,09;

$C_{12}H_{10}ClN_3$ vereist: C 62,20; H 4,35; N 18,14.

35

800 13 51

Voorbeeld IV1-(4-Cyaanbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

3-(Imidazol-1-ylmethyl)indol (4,93 g) werd opgelost in droog N,N-dimethylformamide (25 ml) en de oplossing werd tot 0° C gekoeld. Natriumhydride (1,2 g van een 50 %-ige dispersie in olie) werd in gedeelten onder roeren toegevoegd en het mengsel werd 30 min. bij 0° C geroerd. Een oplossing van α -broom-p-toluo-

10 min. onder roeren toegevoegd en het mengsel werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna uitgegoten in water. Het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 50 ml) en de gecombineerde extracten werden gewassen met water en gedroogd (Na₂SO₄). Verdampen van het oplosmiddel leverde een olie die gechromatografeerd werd op

15 siliciumdioxidegel. De kolom werd eerst geëlueerd met een mengsel van chloroform en petroleumether (kpt. 60-80° C) (1:1) om enige onzuiverheden en minerale olie te verwijderen en het zuivere product werd vervolgens geëlueerd met behulp van een mengsel van chloroform en methanol (95:5). Indampen van het eluaat leverde een olie

20 (7,25 g) die bij staan uitkristalliseerde. De vaste stof werd omgekristalliseerd uit ethylacetaat/petroleumether (kpt. 60-80° C) waardoor 1-(4-cyaanbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)-indol met smpt. 127-129° C werd verkregen.

Analyse %:

25 Gevonden: C 76,55; H 5,15; N 17,80.

C₂₀H₁₆N₄ vereist: C 76,90; H 5,16; N 17,94.Voorbeeld V1-(2-Cyaanbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

30 Deze verbinding werd bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld IV met gebruikmaking van α -broom-o-toluo-

nitrile in plaats van α -broom-p-toluo-

nitrile. Het produkt bezat een smpt. van 135-136,5° C (uit ethylacetaat/petroleumether (kpt. 60-80° C)).

Analyse %:

35 Gevonden: C 77,10; H 5,22; N 17,92;

$C_{20}H_{16}N_4$ vereist: C 76,90; H 5,16; N 17,94.

Voorbeeld VI

1-(3-Cyaanbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indolfumaraat.

5 Deze verbinding werd bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld IV met gebruikmaking van α -broom-m-toluonitrile in plaats van α -broom-p-toluonitrile. Het fumaraatzout bezat een smpt. van 156-158° C (uit isopropanol/petroleumether (kpt. 60-80° C)).

Analyse %:

10 Gevonden: C 67,01; H 4,70; N 12,95;

$C_{20}H_{16}N_4 \cdot C_4H_4O_4$ vereist: C 67,28; H 4,71; N 13,08.

Voorbeeld VII

1-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol hemifumaraat.

15 Deze verbinding werd bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld IV met gebruikmaking van ethyl(α -broom-p-toluaat) in plaats van α -broom-p-toluonitrile. Het hemifumaraatzout bezat een smpt. van 120-122° C (uit isopropanol/petroleumether met kpt. 60-80° C).

20 Analyse %:

Gevonden: C 68,61; H 5,37; N 9,76.

$C_{22}H_{21}N_3O_2 \cdot \frac{1}{2}C_4H_4O_4$ vereist: C 69,05; H 5,55; N 10,07.

Voorbeeld VIII

1-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)-5-methoxyindol.

25 Deze verbinding werd bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld IV met gebruikmaking van 3-(imidazol-1-ylmethyl)-5-methoxyindol en ethyl (α -broom-p-toluaat) als uitgangsmaterialen. Het fumaraatzout hemihydraat bezat een smpt. van 113-114° C.

30 Analyse %:

Gevonden: C 63,10; H 5,29; N 7,28;

$C_{23}H_{23}N_3O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ vereist: C 63,02; H 5,48; N 8,16.

35

Voorbeeld IX

1-(3-Ethoxycarbonylpropyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indolfumaraat.

(i) Fosforoxychloride (10 ml) werd druppelsgewijze
5 onder koelen toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1-(3-carboxy-
propyl)indol (100 g) in ethanol (750 ml). De oplossing werd 8 uur
onder terugvloeiing verwarmd en daarna ingedampt. Het residu werd
gedestilleerd waardoor 1-(3-ethoxycarbonylpropyl)indol (95,0 g)
werd verkregen met kpt. 164-170° C/2 mm.

10 (ii) Dimethylaminehydrochloride (8,5 g) werd opge-
lost in 40 %-ige waterige formaldehyde-oplossing (7,9 g) en de ver-
kregen oplossing werd druppelsgewijze onder roeren toegevoegd aan
1-(3-ethoxycarbonylpropyl)indol (23,1 g) met zodanige snelheid dat
de temperatuur niet boven 35° C steeg. Het mengsel werd 3 uur bij
15 kamertemperatuur geroerd en daarna uitgegoten in een oplossing van
natriumhydroxyde (4,5 g) in water (50 ml). Het mengsel werd geëxtra-
heerd met ethylacetaat (3 x 150 ml) en de gecombineerde organische
lagen werden gewassen met water en gedroogd (Na₂SO₄). Verdampen van
het oplosmiddel leverde een olie die gefractioneerd werd gedestil-
20 leerd. De fractie die kookt bij 162-170° C/0,1 mm werd verzameld
waardoor 1-(3-ethoxycarbonylpropyl)-3-dimethylaminoethyl-indol
(2,8 g) werd verkregen.

(iii) Methyljodide (1,70 g) werd toegevoegd aan
een oplossing van 1-(3-ethoxycarbonylpropyl)-3-dimethylaminomethyl-
25 indol (2,80 g) in droge ether (100 ml). Het mengsel liet men 18 uur
bij 0° C staan en filtreerde daarna af waardoor 3-1-(ethoxycarbo-
nylpropyl)indolymethyl 7trimethylammoniumjodide (4,30 g) met smpt.
154-156° C, werd verkregen.

Analyse %:

30 Gevonden: C 50,10; H 6,36; N 6,57;

C₁₈H₂₇N₂O₂ vereist: C 50,46; H 6,35; N 6,54.

(iv) Een oplossing van 3-1-(3-ethoxycarbonyl-
propyl)indolymethyl 7trimethylammoniumjodide (3,30 g) en imidazool
(0,53 g) in ethanol (50 ml) werd 6 uur onder terugvloeiing verwarmd.
35 De oplossing werd afgefiltreerd en ingedampt en het residu werd

gechromatografeerd op siliciumdioxidegel. Elutie met chloroform leverde eerst wat onzuiverheid gevolgd door zuiver produkt. Indampen van de produkt bevattende fracties leverde een olie (0,35 g) die werd opgelost in ether en behandeld werd met een geringe overmaat van een etherische oplossing van fumaarzuur. Het vaste produkt werd

5 afgefiltreerd en omgekristalliseerd uit een mengsel van ethanol en ether waardoor 1-(3-ethoxycarbonylpropyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)-indolfumaraat (0,20 g) met smpt. 116-118° C werd verkregen.

Analyse %:

10 Gevonden: C 61,58; H 5,92; N 9,81;
 $C_{18}H_{21}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ vereist: C 61,81; H 5,90; N 9,83.

Voorbeeld X

1-Ethoxycarbonylmethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

15 Deze verbinding werd bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld IV met gebruikmaking van ethylbroomacetaat in plaats van α -broom-p-toluonitrile. Het produkt had een smpt. van 123-124° C (uit ethylacetaat/petroleumether (kpt. 60-80° C)).

Analyse %:

20 Gevonden: C 67,51; H 6,03; N 14,68;
 $C_{16}H_{17}N_3O_2$ vereist: C 67,82; H 6,05; N 14,83.

Voorbeeld XI

1-(2-Carboxyethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indolfumaraat monohydraat.

25 Een mengsel van 1-(2-cyaanethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,0 g) en 10 %-ige waterig kaliumhydroxyde (10 ml) werd onder terugvloeiing gedurende 2 uur verwarmd waardoor een heldere oplossing werd verkregen. De oplossing werd net aangezuurd met azijnzuur en daarna ingedampd. Het residu werd gechromatografeerd

30 op siliciumdioxidegel. Elutie met een mengsel van chloroform en methanol (1:1) leverde eerst een kleine hoeveelheid onzuiverheid, gevolgd door het zuivere produkt. Indampen van het produkt bevattende eluaat leverde een olie, die werd opgelost in het minimum volume ethanol. Een geringe overmaat van een verzadigde ethanolische oplossing van fumaarzuur werd toegevoegd en het mengsel werd met ether

35

verdund. Het neerslag werd door filtreren verzameld en omgekristalliseerd uit methanol waardoor 1-(2-carboxyethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indolfumaraat monohydraat (0,45 g), smpt. 161-163° C, werd verkregen.

5 Analyse %:



Gevonden C 56,67; H 4,82; N 9,97;

$C_{15}H_{15}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_2 \cdot H_2O$ vereist: C 56,57; H 5,25; N 10,42.

Voorbeelden XII-XXII

Andere 1-(2-carboxyethyl)indol homologen die op
 10 overeenkomstige wijze uit de geschikte 1-(2-cyaanethyl)indolen werden bereid, zijn vermeld in tabel A. In sommige gevallen kristalliseerde het ruwe produkt na aanzuren uit en was chromatograferen niet nodig. Voorbeeld XX werd gezuiverd door oplossen in waterig natriumhydroxyde, affiltreren en opnieuw neerslaan van het produkt met
 15 azijnzuur.

TABEL A
Formule 1a

Voorbeeld	R ₁	R ₂	R ₃	Smeltpunt (° C)	Omkrystalise- rings-oplosmiddel	Analyse (%)		
						(Theoretisch C)	tussen H	haakjes) N
XII	H	CH ₃	H	195-197	Methanol/ethyl- acetaat	68,22 (67,82)	6,07 6,05	14,96 14,83)
XIII	H	CH(CH ₃) ₂	H	200-202	H ₂ O	69,43 (69,49)	6,80 6,85	13,50 13,47)
XIV	H		H	156-158	Methanol/ether	69,60 (69,88)	6,30 6,9	13,35 13,58)
XV	H		H	176-178	Ethanol/H ₂ O	73,52 (73,51)	5,83 5,89	11,75 11,69)
XVI	H	CH ₃	H	196-197	Ethanol	68,22 (67,82)	6,07 6,05	14,96 14,83)
XVII	H	H	5-CH ₃	178-179	Ethanol	67,72 (67,82)	5,98 6,05	14,66 14,83)
XVIII	H	H	5-OCH ₃	189-190	Ethanol	63,90 (64,20)	5,79 5,72	13,74 14,04)
XIX	H	H	5-Cl	188-189	Ethanol	58,78 (59,31)	4,73 4,65	13,62 13,84)
XX	H	H	5-Br	195-197	--	51,50 (51,74)	4,07 4,05	12,00 12,07)
XXI	H	H	5-N(CH ₃) ₂					
XXII	H	H	6-CF ₃	186-187	Ethanol	56,06 (56,30)	4,00 4,13	12,27 12,31)

Voorbeeld XXIII

1-Carboxymethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

1-Ethoxycarbonylmethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)-
5 indol (0,98 g) werd opgelost in ethanol (10 ml) en een oplossing van
natriumhydroxyde (0,35 g) in water (2 ml) werd toegevoegd. Het meng-
sel werd 2 uur onder terugvloeiing verwarmd en daarna ingedampt.
het residu werd opgelost in 5 ml water en de oplossing werd net
aangezuurd met azijnzuur. De oplossing werd tot droog ingedampt en
10 het residu werd geroerd met een weinig water en het mengsel werd
gefiltreerd waardoor 1-carboxymethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol
(0,65 g) met smpt. 218-220° C, dat oploopt tot 223-224° C bij om-
kristalliseren uit water werd verkregen.

Analyse %:

15 Gevonden: C 65,47; H 5,11; N 16,19;
C₁₄H₁₃N₃O₂ vereist: C 65,87; H 5,13; N 16,46.

Voorbeeld XXIV

1-(4-Carboxybenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

20 1-(4-Ethoxycarbonylbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)-
indol (1,53 g) werd opgelost in ethanol (25 ml) en een oplossing van
natriumhydroxyde (0,2 g) in water (5 ml) werd toegevoegd. De oplos-
sing werd 2 uur onder terugvloeiing verwarmd en daarna ingedampt.
Het residu werd opgenomen in water en de oplossing werd net aange-
25 zuurd met azijnzuur. Er vormde zich een gomachtig neerslag dat bij
krassen vast werd. De vaste stof werd afgefiltreerd, gewassen met
water en omgekristalliseerd uit ethanol waardoor 1-(4-carboxybenzyl)-
3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,76 g) met smpt. 234-235° C, werd
verkregen.

30 Analyse %:

Gevonden: C 72,32; H 4,96; N 12,67;
C₂₀H₁₇N₃O₂ vereist: C 72,49; H 5,17; N 12,68.

35

Voorbeeld XXV

1-(3-Carboxybenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

1-(3-Cyaanbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol

5 (1,0 g) werd opgelost in ethanol (5 ml) en een oplossing van kaliumhydroxyde (0,5 g) in water (5 ml) werd toegevoegd. Het mengsel werd 6 uur onder terugvloeiing verwarmd en daarna opgewerkt op de wijze als beschreven in voorbeeld XI, waardoor 1-(3-carboxybenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,70 g) met smpt. 201,5-203,5° C (uit ethanol), werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 72,16; H 5,19; N 12,66;

C₂₀H₁₇N₃O₂ vereist: C 72,49; H 5,17; N 12,68.

Voorbeeld XXVI

15 1-(4-Carboxybenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)-5-methoxyindol.

Deze verbinding werd bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld XXIV met gebruikmaking van 1-(4-ethoxycarbonylbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)-5-methoxyindol als uitgangsmateriaal. Het ruwe produkt werd gezuiverd door op te lossen in een minimum volume van een in natriumhydroxyde-oplossing, gevolgd door 20 filtreren en opnieuw neerslaan met azijnzuur. Het zuivere produkt bezat een smpt. van 232-233° C.

Analyse %:

25 Gevonden: C 69,79; H 5,30; N 11,63;

C₂₁H₁₉N₃O₃ vereist: C 69,41; H 5,43; N 11,36.

Voorbeeld XXVII

1-Carbamoylmethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

30 Geconcentreerd ammoniumhydroxyde (10 ml, s.g. 0,880) werd toegevoegd aan een oplossing van 1-ethoxycarbonylmethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,50 g) in ethanol (5 ml) en het mengsel werd 2 uur bij kamertemperatuur geroerd. De vaste stof werd afgefiltreerd, gewassen met water, gedroogd en omgekristalliseerd uit 35 ethanol/petroleumether (kpt. 60-80° C) waardoor 1-carbamoylmethyl-3-

(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,24 g), smpt. 211-212^o C, werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 65,65; H 5,58; N 21,69;

5 C₁₄H₁₄N₄O vereist: C 66,12; H 5,55; N 22,04.

Voorbeeld XXVIII

1-(2-Carbamoylethyl)-2-isopropyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

10 1-(2-Cyaanethyl)-2-isopropyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (2,0 g) werd opgelost in geconcentreerd zoutzuur (10 ml) en de oplossing liet men 18 uur bij kamertemperatuur staan. Deze werd voorzichtig basisch gemaakt met verdunde natriumhydroxyde-oplossing en het mengsel werd geëxtraheerd met ethylacetaat (3 x 25 ml). De gecombineerde ethylacetaat extracten werden gewassen met water
15 en gedroogd (Na₂SO₄). Het oplosmiddel werd verdampt en het residu werd gechromatografeerd op siliciumdioxidegel. Elutie met een mengsel van chloroform en methanol (95:5) leverde in het begin een kleine hoeveelheid onzuiverheid en daarna zuiver produkt. Indampen
20 van de produkt bevattende fractie leverde een gom, dat bij tritureren met ethanol vast werd. De vaste stof werd omgekristalliseerd uit ethanol/petroleumether (kpt. 60-80^o C), waardoor 1-(2-carbamoylethyl)-2-isopropyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,03 g), smpt. 169-171^o C, werd verkregen.

Analyse %:

25 Gevonden: C 69,54; H 7,25; N 18,12;

C₁₈H₂₂N₄O₄ vereist: C 69,64; H 7,14; N 18,05.

Voorbeelden XXIX-XXXVII

30 Andere 1-(2-carbamoylethyl)-indol homologen, bereid uit het geschikte 1-(2-cyaanethyl)indol, op de wijze als beschreven in voorbeeld XXVIII, zijn samengevat in tabel B.

TABEL B
Formule 1b

Voorbeeld	R ₁	R ₂	R ₃	Smeltpunt (° C)	Omkrystalliserings- oplosmiddel	Analyse %		
						Theoretisch	tussen	haakjes
						C	H	N
XXIX	H	H	H	109-112	Methanol/H ₂ O	62,57 (62,92)	6,23 6,34	19,68 19,57)*
XXX	H	C ₆ H ₅	H	182-184	Isopropanol/petro- leumether (kpt. 60-80° C)	73,27 (73,23)	6,01 5,86	15,89 16,27)
XXXI	CH ₃	H	H	99-103	H ₂ O	63,97 (63,98)	6,70 6,71	18,49 18,66)
XXXII	H	H	CH ₃	128-132	Ethanol/H ₂ O	64,38 (63,98)	6,63 6,71	18,85 18,66)*
XXXIII	H	H	5-OCH ₃	135-136	Ethylacetaat + spoor methanol	64,30 (64,41)	6,06 6,08	18,89 18,78)
XXXIV	H	H	5-Cl	120-122	Ethanol	56,51 (56,16)	5,46 5,18	17,71 17,47)
XXXV	H	H	5-Br	113-115	Ethanol/H ₂ O	51,32 (51,88)	4,79 4,35	15,84 16,14)
XXXVI	H	H	5-N(CH ₃) ₂					
XXXVII	H	H	6-CF ₃	227,5-229	Ethylacetaat/ether	56,50 (57,14)	4,50 4,50	16,17 16,66)

Voorbeeld XXXVIII

1-(4-Carbamoylbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

1-(4-Cyaanbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol

5 (1,0 g) werd opgelost in ethanol (10 ml) en daaraan werden 30 %-ig waterstofperoxyde (5 ml) en 6n natriumhydroxyde (5 ml) toegevoegd. Het verkregen mengsel werd 2 uur bij 50° C geroerd en daarna uitgenomen in water. Het vaste produkt werd afgefiltreerd, gewassen met water en omgekristalliseerd uit ethanol waardoor 1-(4-carbamoylbenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,65 g) met smpt. 173-175° C
10 werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 72,63; H 5,54; N 16,29;

C₂₀H₁₈N₄O₄ vereist: C 72,71; H 5,49; N 16,96.

15 Voorbeeld XXXIX

1- $\bar{2}$ -(N-Ethylcarbamoyl)ethyl $\bar{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

Oxalylchloride (0,50 g) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een oplossing van 1-(2-carboxyethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,0 g) in droge chloroform (10 ml). Het mengsel werd
20 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna opgewarmd op een stoombad gedurende 10 min. en tot droog ingedampt. De resterende olie werd opnieuw opgelost in droge chloroform (5 ml) en ethylamine (5 ml) in droge chloroform (5 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd
25 2 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna ingedampt. 2n Natriumhydroxyde werd toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met methyleenchloride (3 x 25 ml). De gecombineerde extracten werden gewassen met water, gedroogd (MgSO₄) en ingedampt, waardoor een vaste stof werd verkregen die werd omgekristalliseerd uit petroleumether
30 (kpt. 60-80° C) waardoor 1- $\bar{2}$ -(N-ethylcarbamoyl)ethyl $\bar{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,25 g), met smpt. 128° C werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 68,89; H 6,73; N 18,63;

C₁₇H₂₀N₄O vereist: C 68,89; H 6,80; N 18,91.

35

800 13 51

Voorbeeld XL

1- $\bar{\sqrt{}}$ 2-(N,N-Diethylcarbamoyl)ethyl $\bar{\sqrt{}}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-fumaraat.

5 Achtereenvolgende behandeling van 1-(2-carboxy-ethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met oxalylchloride en daarna met dimethylamine overeenkomstig de methode van voorbeeld XXXIX leverde een olie, die gechromatografeerd werd op siliciumdioxidegel. Elutie met chloroform leverde een olie die werd opgelost in ether en behan-

10 deld werd met een overmaat van een etherische oplossing van fumaarzuur. Het vaste produkt werd verzameld en omgekristalliseerd uit een mengsel van isopropanol en ethylacetaat waardoor 1- $\bar{\sqrt{}}$ 2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl $\bar{\sqrt{}}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indolfumaraat met smpt. 124° C werd verkregen.

15 Analyse %:

Gevonden: C 62,55; H 6,26; N 12,62;

$C_{19}H_{24}N_4O.C_4H_4O_4$ vereist: C 62,71; H 6,41; N 12,72.

Voorbeeld XLI

1- $\bar{\sqrt{}}$ 2-(N-Fenylcarbamoyl)ethyl $\bar{\sqrt{}}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

20 3-(Imidazol-1-ylmethyl)indol (1,97 g) werd opgelost in droge N,N-dimethylformamide (50 ml) en de oplossing werd tot 0° C gekoeld. Natriumhydride (0,55 g van een 50 %-ige dispersie in olie) werd in gedeelten onder roeren toegevoegd en het mengsel werd

25 30 min. bij 0° C geroerd. Een oplossing van 3-chloorpropionanilide (1,83 g) in droog N,N-dimethylformamide werd druppelsgewijze onder roeren toegevoegd en het verkregen mengsel werd 2 uur bij 0° C geroerd en daarna 18 uur bij kamertemperatuur. Het mengsel werd ingedampt en water werd aan het residu toegevoegd. Het vaste produkt

30 werd afgefiltreerd, gewassen met chloroform om onzuiverheden te verwijderen en omgekristalliseerd uit methanol waardoor 1- $\bar{\sqrt{}}$ 2-(N-fenylcarbamoyl)ethyl $\bar{\sqrt{}}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,20 g) met smpt. 254-255° C werd verkregen.

Analyse %:

35 Gevonden: C 73,14; H 5,82; N 15,88;

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

Voorbeeld XLII

1- $\bar{2}$ -(Tetrazol-5-yl)ethyl $\bar{3}$ -(imidazol-1-ylmethyl)indol.

Een mengsel van 1-cyaanethyl-3-(imidazol-1-ylme-
5 thyl)indol (2,50 g), natriumazide (3,25 g) en ammoniumchloride
(2,67 g) in N,N-dimethylformamide (25 ml) werd 18 uur op een stoom-
bad verwarmd en daarna tot droog ingedampt. Water werd toegevoegd en
het mengsel werd geëxtraheerd met chloroform (2 x 50 ml). De gecom-
bineerde chloroform extracten werden gedroogd (Na₂SO₄) en ingedampt,
10 waardoor een gom werd verkregen dat op siliciumdioxidegel werd
gechromatografeerd. Elutie met een mengsel van chloroform en metha-
nol (15:1) leverde in het begin wat onzuiverheden en daarna het
zuivere produkt. Indampen van de produkt bevattende fractie leverde
een gom, dat bij staan uitkristalliseerde. De vaste stof werd omge-
15 kristalliseerd uit ethylacetaat dat een spoor methanol bevatte,
waardoor 1- $\bar{2}$ -(tetrazol-5-yl)ethyl $\bar{3}$ -(imidazol-1-ylmethyl)indol
(0,45 g) met smpt. 180-181° C, werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 61,43; H 5,25; N 33,59;
20 C₁₅H₁₅N₇ vereist: C 61,42; H 5,15; N 33,43.

Voorbeeld XLIII

1- $\bar{4}$ -(Tetrazol-5-yl)benzyl $\bar{3}$ -(imidazol-1-ylmethyl)indol.

Behandeling van 1-(4-cyaanbenzyl)-3-(imidazol-1-
25 ylmethyl)indol met natriumazide en ammoniumchloride overeenkomstig
de methode van voorbeeld XLII leverde 1- $\bar{4}$ -(tetrazol-5-yl)benzyl $\bar{3}$ -
3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met smpt. 187-188° C (uit ethanol/ethyl-
acetaat).

Analyse %:

30 Gevonden: C 67,27; H 4,66; N 27,53;
C₂₀H₁₇N₇ vereist: C 67,59; H 4,82; N 27,58.

Voorbeeld XLIV

1-(2-Hydroxyethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

35 Een suspensie van 1-ethoxycarbonylmethyl-3-

(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,42 g) in droge tetrahydrofuran (30 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde suspensie van lithiualuminiumhydride (0,19 g) onder een stikstofdeken. Het mengsel werd 6 uur onder roeren onder terugvloeiing verwarmd en daarna afgekoeld waarna aanvullende 0,19 g lithiualuminiumhydride werden toegevoegd. Het mengsel werd gedurende nog 3 uur onder roeren en onder terugvloeiing verwarmd en daarna afgekoeld. Water (0,4 ml) werd voorzichtig onder roeren en koelen toegevoegd gevolgd door 5n natriumhydroxyde-oplossing (0,4 ml) en nog eens 1,2 ml water. Het mengsel werd afgefiltreerd en het filtraat werd ingedampt. Het residu werd gechromatografeerd op siliciumdioxydegel, en geëlueerd met een mengsel van chloroform en methanol (20:1) om een vaste stof te verschaffen. Omkristalliseren uit ethylacetaat/petroleumether (kpt. 60-80° C) leverde 1-(2-hydroxyethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,55 g) met smpt. 134-135° C.

Analyse %:

Gevonden: C 69,75; H 6,25; N 17,46;

C₁₄H₁₅N₃O vereist: C 69,69; H 6,27; N 17,42.

Voorbeeld XLV

20 1-(3-Aminopropyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

(i) 3-(Imidazol-1-ylmethyl)indol (3,94 g) werd opgelost in N,N-dimethylformamide (50 ml) en de oplossing werd behandeld met natriumhydride (1,00 g van een 50 %-ige dispersie in olie) op de wijze als beschreven in voorbeeld IV. Aan de oplossing van het anion werd bij 0° C natriumjodide (3,0 g) en N-(3-broompropyl)ftaalimide (5,36 g) in 10 min. toegevoegd. Het mengsel werd daarna bij kamertemperatuur gedurende 20 uur geroerd en tot droog ingedampt. Het residu werd op siliciumdioxydegel gechromatografeerd. De kolom werd eerst geëlueerd met petroleumether (kpt. 40-60° C) om minerale olie te verwijderen en daarna met chloroform om het produkt te verwijderen. Het chloroform eluaat werd ingedampt waardoor een visceuze gom werd verkregen dat zuiver genoeg was voor verdere reactie. Een gedeelte werd opgelost in ethylacetaat en de oplossing werd behandeld met een overmaat fumaarzuur in ethylacetaat. De vaste stof

werd afgefiltreerd en omgekristalliseerd uit ethylacetaat dat een spoor ethanol bevatte, waardoor 1-(3-ftaalimidopropyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indolfumaraat werd verkregen met smpt. 166-167^o C.

Analyse %:

5 Gevonden: C 64,56; H 4,78; N 11,09;
 C₂₃H₂₀N₄O₂·C₄H₄O₄ vereist: C 64,79; H 4,83; N 11,20.

(ii) Een oplossing van het produkt uit de voorgaande trap (1,15 g) en hydrazinehydraat (0,17 g) in ethanol (30 ml) werd 3 uur onder terugvloeiing verwarmd. Het verkregen mengsel werd
 10 afgekoeld en afgefiltreerd. Het filtraat werd ingedampt en het residu werd opgenomen in chloroform en het mengsel werd gefiltreerd. Het filtraat werd ingedampt waardoor 1-(3-aminopropyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol werd verkregen als een olie, die direct zonder verdere zuivering werd gebruikt in de volgende voorbeelden XLVI-
 15 XLVIII.

Voorbeeld XLVI

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

Methylisocyaanat (0,29 g) werd druppelsgewijze
 20 toegevoegd aan een oplossing van 1-(3-aminopropyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,27 g) in chloroform (25 ml) en de oplossing werd 2½ uur onder terugvloeiing verwarmd. De oplossing werd tot droog ingedampt en het residu werd gechromatografeerd op siliciumdioxide-gel. De kolom werd eerst geëlueerd met chloroform om onzuiverheden
 25 te verwijderen en daarna met een mengsel van chloroform en methanol (20:1). Indampen van de produkt bevattende fracties leverde een gom dat bij staan uitkristalliseerde. De vaste stof werd omgekristalliseerd uit ethylacetaat dat een spoor methanol bevatte, waardoor
 N-methyl-N'-[3-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]propyl]ureum
 30 (0,48 g) met smpt. 123-124^o C, werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 66,17; H 7,00; N 22,62;
 C₁₇H₂₁N₅O vereist: C 65,57; H 6,50; N 22,49.

35

Voorbeeld XLVII

N-Fenyl-N'-[3-{3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl}propyl]ureum.

5 Behandeling van 1-(3-aminopropyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met fenylisocyaan op de wijze als beschreven in voorbeeld XLVI leverde N-fenyl-N'-[3-{3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl}propyl]ureum met smpt. 177-178° C (uit ethylacetaat dat een spoor methanol bevatte).

Analyse %:

10 Gevonden: C 70,36; H 6,12; N 18,76;

C₂₂H₂₃N₅O vereist: C 70,75; H 6,21; N 18,76.

Voorbeeld XLVIII

1-(3-Benzeensulfonylamino-propyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

15 Een mengsel van 1-(3-aminopropyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,27 g) en benzeensulfonylchloride (0,88 g) in pyridine (15 ml) werd 2 uur op een stoombad verwarmd en daarna tot droog ingedampd. Het residu werd behandeld met een waterige oplossing van natriumbicarbonaat en het mengsel werd geëxtraheerd met
20 ethylacetaat (2 x 50 ml). De gecombineerde extracten werden gewassen met water en gedroogd (Na₂SO₄). Het oplosmiddel werd ingedampd en het residu werd gechromatografeerd op siliciumdioxidegel. De kolom werd eerst geëluëerd met chloroform teneinde een kleine hoeveelheid onzuiverheden te verwijderen en daarna werd het produkt geëluëerd
25 met een mengsel van chloroform en methanol (20:1). Indampen van de produkt bevattende fracties leverde een olie, die bij staan uitkristalliseerde. Het produkt werd omgekristalliseerd uit ethylacetaat dat een spoor methanol bevatte, waardoor 1-(3-benzeensulfonylamino-propyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,58 g) met smpt. 130-131° C,
30 werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 63,71; H 5,58; N 14,03;

C₂₁H₂₂N₄O₂S vereist: C 63,93; H 5,62; N 14,20.

35

Voorbeeld XLIX

1-(2-Aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

(i) Opeenvolgende behandeling van 3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met natriumhydride en 2-(4-tolueensulfonyloxy)ethylftaalimide volgens de methode van voorbeeld XLV leverde een produkt, dat gechromatografeerd werd op siliciumdioxidegel. Elutie met een mengsel van chloroform en methanol (20:1) leverde zuiver 1-(2-ftaalimidoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met smpt. 167-168° C (uit ethanol).

(ii) Behandeling van het produkt uit de eerste trap met hydrazine in ethanol volgens de methode van voorbeeld XLV (ii) leverde 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol als een olie, die direct zonder verdere zuivering werd gebruikt in de volgende voorbeelden L t/m LXIII.

Voorbeeld L

N-Methyl-N'-(2- $\sqrt{}$ 3-imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl $\sqrt{}$ ethyl}ureum monohydraat.

Behandeling van 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met methylisocyaanat volgens de methode van voorbeeld XLVI leverde een vaste stof, die gezuiverd werd door omkristalliseren uit ethylacetaat waardoor N-methyl-N'-(2- $\sqrt{}$ 3-(imidazol-1-ylmethyl)-indol-1-yl $\sqrt{}$ ethyl}ureum monohydraat met smpt. 85-86° C, werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 60,85; H 6,63; N 22,26;

C₁₆H₁₉N₅OH₂O vereist: C 60,93; H 6,71; N 22,21.

Voorbeeld LI

N-Fenyl-N'-(2- $\sqrt{}$ 3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl $\sqrt{}$ ethyl}ureum.

Behandeling van 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met fenylisocyaanat op de wijze als beschreven in voorbeeld XLVI leverde een vaste stof, die gezuiverd werd door omkristalliseren uit ethylacetaat dat een spoor methanol bevatte, waardoor

N-fenyl-N'-(2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]ethyl)ureum met smpt. 198-199° C werd verkregen.

Analyse %:

	Gevonden:	C 69,91; H 6,01; N 19,74;
5	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O vereist:	C 70,17; H 5,89; N 19,49.

Voorbeeld LII

N-{2-[3-(Imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]ethyl}ureum.

10 Een oplossing van kaliumcyanaat (0,20 g) in water (0,5 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,48 g) in in zoutzuur (2,0 ml) bij kamertemperatuur. De verkregen oplossing werd 30 min. bij kamertemperatuur geroerd en daarna basisch ingesteld door toevoeging van vast natriumbicarbonaat. Er werd een gom gevormd, 15 dat bij staan uitkristalliseerde. De vaste stof werd afgefiltreerd, gewassen met water, gedroogd en omgekristalliseerd uit een mengsel van ethylacetaat en petroleumether (kpt. 60-80° C) waardoor N-{2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]ethyl}ureum (0,29 g) met smpt. 153-154° C werd verkregen.

20 Analyse %:

	Gevonden:	C 63,44; H 6,10; N 24,39;
	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O vereist:	C 63,58; H 6,05; N 24,72.

Voorbeeld LIII

1-(2-Benzeensulfonylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

25

Behandeling van 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met benzeensulfonylchloride in pyridine overeenkomstig de methode van voorbeeld XLVIII leverde 1-(2-benzeensulfonylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met smpt. 166-167° C (uit ethylacetaat).

30

Analyse %:

	Gevonden:	C 62,94; H 5,33; N 14,38;
	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ S vereist:	C 63,13; H 5,30; N 14,73.

35

Voorbeeld LIV

1-(2-Benzoylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

Behandeling van 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met benzoylchloride in pyridine overeenkomstig de methode van voorbeeld XLVIII, leverde 1-(2-benzoylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met smpt. 245-246° C (uit methanol).

Analyse %:

Gevonden: C 73,44; H 6,00; N 15,92;
10 C₂₁H₂₀N₄O vereist: C 73,23; H 5,85; N 16,27.

Voorbeeld LV

1-(2-Acetylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

Azijnzuuranhydride (0,20 g) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,48 g) in droge chloroform (10 ml) bij kamertemperatuur. De oplossing werd 10 min. geroerd en daarna ingedampt. Het residu werd geroerd met waterige natriumbicarbonaatoplossing en het vaste produkt werd afgefiltreerd, gewassen met water, gedroogd en omgekristalliseerd uit ethylacetaat/petroleumether (kpt. 60-80° C) waardoor 1-(2-acetylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,26 g) met smpt. 126-128° C werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 68,08; H 6,43; N 20,17;
25 C₁₆H₁₈N₄O vereist: C 68,06; H 6,43; N 19,85.

Voorbeeld LVI

1-(2-Methoxycarbonylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

Ethylchloroformiaat (0,19 g) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,48 g) in pyridine (5 ml) bij kamertemperatuur. De oplossing werd 3 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna ingedampt. Het residu werd geroerd met een waterige natriumbicarbonaatoplossing en het vaste produkt werd afgefiltreerd, gewassen met water, gedroogd en omgekristalliseerd uit ethylacetaat/petroleum-

ether (kpt. 60-80° C), waardoor 1-(2-methoxycarbonylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,32 g) met smpt. 78-79° C werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 62,22; H 5,99; N 17,72;

5 $C_{16}H_{18}N_4O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ vereist: C 62,52; H 6,23; N 18,23.

Voorbeeld LVII

N-Cyaan-N'-methyl-N''-{2- $\sqrt{3}$ -(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl $\sqrt{7}$ ethyl}guanidine.

10 Dimethylcyaandithioimidocarbonaat (0,30 g) werd toegevoegd aan een oplossing van 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,48 g) in isopropanol (15 ml). De oplossing werd onder terugvloeiing 30 min. verwarmd en daarna afgekoeld. De vaste stof werd afgefiltreerd en opgelost in ethanol (30 ml). Aan deze
15 oplossing werd een oplossing van methylamine in ethanol (10 ml van een 33 %-ige oplossing) toegevoegd en de oplossing werd 3 uur onder terugvloeiing verwarmd. Daarna werd hij ingedampt en het residu werd omgekristalliseerd uit ethylacetaat/petroleumether (kpt. 60-80° C) waardoor N-cyaan-N'-methyl-N''-{2- $\sqrt{3}$ -(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl $\sqrt{7}$ ethyl}guanidine (0,43 g) met smpt. 172-173° C, werd verkregen.
20

Analyse %:

Gevonden: C 63,88; H 6,12; N 30,16;

$C_{17}H_{19}N_7$ vereist: C 63,52; H 5,96; N 30,51.

Voorbeeld LVIII

25 N-Benzeensulfonyl-N'-methyl-N''-{2- $\sqrt{3}$ -(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl $\sqrt{7}$ ethyl}guanidine.

N-Benzeensulfonyliminodithiocarbonzure dimethylester (0,522 g) werd toegevoegd aan een oplossing van 1-(3-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,48 g) in isopropanol (10 ml) en de oplossing werd 2 uur onder terugvloeiing verwarmd. Een oplossing van 33 %-ig methylamine in ethanol (10 ml) werd toegevoegd en de oplossing werd nog 5 uur onder terugvloeiing verwarmd en vervolgens ingedampt. Het residu werd gechromatografeerd op siliciumdioxidegel. Elutie met chloroform leverde een kleine hoeveelheid onzuiver-
35

heden en het produkt werd teruggewonnen met een mengsel van chloroform en methanol (50:1). De produkt bevattende fracties werden ingedampd waardoor een gom werd verkregen dat bij staan uitkristalliseerde. Omkristalliseren uit ethylacetaat/petroleumether (kpt. 60-80° C) leverde N-benzeensulfonyl-N'-methyl-N"-{2- $\bar{3}$ -(imidazol-1-ylmethyl)-indol-1-yl $\bar{7}$ ethyl} guanidine (0,42 g) met smpt. 111-112° C.

Analyse %:

Gevonden: C 60,33; H 5,50; N 19,39;

C₂₂H₂₄N₆O₂S vereist: C 60,53; H 5,54; N 19,25.

10 Voorbeeld LIX

1- $\bar{2}$ -(2-Picolinoylamino)ethyl $\bar{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

Een mengsel van 2-picolinezuur (0,25 g) en N,N'-carbonyldiimidazool (0,33 g) werd 30 min. op een stoombad in dioxan (10 ml) verwarmd om een heldere oplossing te verschaffen. 1-(2-Aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,48 g) in dioxan (2 ml) werd toegevoegd en de oplossing werd 1 uur op een stoombad verwarmd en daarna ingedampd. Het residu werd opgelost in ethylacetaat en de oplossing werd gewassen met water en gedroogd (Na₂SO₄). Verdampen van het oplosmiddel leverde een vaste stof die gechromatografeerd werd op siliciumdioxidegel. Elutie met chloroform leverde wat onzuiverheid en zuiver produkt werd geëlueerd met een mengsel van chloroform en methanol (20:1). Indampen van de produkt bevattende fracties leverde een vaste stof op die werd omgekristalliseerd uit isopropanol/petroleumether, waardoor 1- $\bar{2}$ -(2-picolinoylamino)ethyl $\bar{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,2 g) met smpt. 183-184° C werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 69,67; H 5,6; N 19,42;

C₂₀H₁₉N₅O vereist: C 69,54; H 5,55; N 20,28.

30 Voorbeeld LX

1- $\bar{2}$ -(4-Methylbenzoylamino)ethyl $\bar{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

Opeenvolgende behandeling van p-toluëzuur met N,N'-carbonyldiimidazool en 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)-indol overeenkomstig de methode van voorbeeld LIX leverde 1- $\bar{2}$ -(4-

methylbenzoylamino)ethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met smpt.
155-156° C (uit isorporanol/petroleumether, kpt. 60-80° C).

Analyse %:

Gevonden: C 73,51; H 6,19; N 15,50;
5 C₂₂H₂₂N₄O vereist: C 73,72; H 6,19; N 15,63.

Voorbeeld LXI

1-2-(4-Chloorbenzoylamino)ethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

10 Achtereenvolgende behandeling van 4-chloorbenzoë-
zuur met N,N'-carbonyldiimidazool en 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-
ylmethyl)indol overeenkomstig de methode van voorbeeld LIX leverde
1-2-(4-chloorbenzoylamino)ethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol
met smpt. 149-151° C (uit ethylacetaat/petroleumether (kpt. 60-80° C)).

Analyse %:

15 Gevonden: C 66,02; H 5,09; N 14,57;
C₂₁H₁₉ClN₄O vereist: C 66,57; H 5,06; N 14,79.

Voorbeeld LXII

1-(2-Cyclopropylcarbonylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

20 Opeenvolgende behandeling van cyclopropanecarbon-
zuur met N,N'-carbonyldiimidazool en 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-
ylmethyl)indol volgens de methode van voorbeeld LIX leverde 1-(2-
cyclopropanecarbonylaminoethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met
smpt. 136-137° C (uit isopropanol/petroleumether (kpt. 60-80° C)).

25 Analyse %:

Gevonden: C 69,55; H 6,49; N 18,23;
C₁₈H₂₀N₄O vereist: C 70,10; H 6,54; N 18,17.

Voorbeeld LXIII

30 N-(Pyrid-2-yl)-N'-{2-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl}ethyl
ureum

Een mengsel van 1-(2-aminoethyl)-3-(imidazol-1-yl-
methyl)indol (0,48 g) en N,N'-carbonyldiimidazool (0,325 g) werd
30 min. op een stoombad verwarmd. 2-Aminopyridine (0,19 g) werd daar-
35 na toegevoegd en het mengsel werd nog 2 uur verwarmd. Het werd daarna

op siliciumdioxide gechromatografeerd. Elutie met chloroform en chloroform/methanol (50:1) leverde wat onzuiverheid. Verdere elutie met chloroform/methanol (50:1) leverde zuiver produkt. De produkt bevattende fracties werden ingedampt en het residu werd omgekristalliseerd uit ethylacetaat/petroleumether (kpt. 60-80° C) waardoor N-(pyrid-2-yl)-N'-{2-[3-(imidazol-1-ylmethyl)indol-1-yl]ethyl} ureum (0,11 g) met smpt. 198-199° C, werd verkregen.

Analyse %:

Gevonden: C 66,25; H 5,72; N 22,81;
 10 C₂₀H₂₀N₆O vereist: C 66,65; H 5,59; N 23,32.

Voorbeeld LXIV

1-[4-(pyrid-2-ylcarbamoyl)benzyl]-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

Een mengsel van 1-(4-carboxybenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,50 g) en N,N'-carbonyldiimidazool (0,97 g) werd 1 uur in dioxan (10 ml) onder terugvloeiing verwarmd tot een heldere oplossing was verkregen. 2-Aminopyridine (0,94 g) werd toegevoegd en de oplossing werd nog 1½ uur onder terugvloeiing verwarmd en daarna ingedampt. Het residu werd opgelost in ethylacetaat en de oplossing werd goed gewassen met water en gedroogd (Na₂SO₄). Verdampen van het oplosmiddel leverde een olie, die uitkristalliseerde bij tritureren met ether. De vaste stof werd omgekristalliseerd uit isopropanol en leverde 1-[4-(pyrid-4-ylcarbamoyl)benzyl]-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,45 g) met smpt. 191-193° C.

25 Analyse %:

Gevonden: C 73,22; H 5,44; N 16,86;
 C₂₅H₂₁N₅O vereist: C 73,69; H 5,18; N 17,19.

Voorbeeld LXV

1-[4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)benzyl]-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

30 Achtereenvolgende behandeling van 1-(4-carboxybenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met N,N'-carbonyldiimidazool en 2-aminothiazool volgens de methode van voorbeeld LXIV leverde 1-[4-(thiazol-2-ylcarbamoyl)benzyl]-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met smpt. 197-199° C (uit aceton/H₂O).

Voorbeeld LXVI

1- $\overline{4}$ -(Pyrimidin-2-ylcarbamoyl)benzoyl $\overline{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)-indol.

5 Opeenvolgende behandeling van 1-(4-carboxybenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met N,N'-carbonyldiimidazool en 2-aminopyrimidine volgens de methode van voorbeeld LXIV leverde 1- $\overline{4}$ -(pyrimidin-2-ylcarbamoyl)benzoyl $\overline{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met smpt. 194-197° C (uit ethanol/ether).

10 Analyse %:

Gevonden: C 69,02; H 4,96; N 20,07;

C₂₄H₂₀N₆O₆· $\frac{1}{2}$ H₂O vereist: C 69,04; H 5,07; N 20,13.

Voorbeeld LXVII

15 5-Broom-1- $\overline{2}$ -(pyrid-2-ylcarbamoyl)ethyl $\overline{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)-indol.

Opeenvolgende behandeling van 5-broom-1-(2-carboxyethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met N,N'-carbonyldiimidazool en 2-aminopyridine volgens de methode van voorbeeld LXIV leverde 5-broom-1- $\overline{2}$ -(pyrid-2-ylcarbamoyl)ethyl $\overline{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met smpt. 165-167° C (uit isopropanol/petroleumether (kpt. 60-80° C)).

Analyse %:

Gevonden: C 56,67; H 4,46; N 16,87;

C₂₀H₁₈BrN₅O vereist: C 56,61; H 4,28; N 16,51.

25 Voorbeeld LXVIII

5-Broom-1- $\overline{2}$ -(N-methaansulfonylcarbamoyl)ethyl $\overline{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

30 Een mengsel van 5-broom-1-(2-carboxyethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,87 g) en N,N'-carbonyldiimidazool (0,51 g) werd op een stoombad 1½ uur verwarmd waardoor een heldere smelt werd verkregen. Methaansulfonamide (0,47 g) werd toegevoegd en het mengsel werd 2 uur op 120° C verwarmd en daarna afgekoeld en opgelost in een klein volume ethanol. Wat onoplosbaar materiaal

35 werd afgefiltreerd en het filtraat werd ingedampt en het residu werd

gechromatografeerd op siliciumdioxidegel. Elutie met chloroform leverde in het begin wat onzuiverheid, verdere elutie met een mengsel van chloroform en methanol (9:1) leverde een mengsel van produkt en imidazool. De produkt bevattende fracties werden ingedampt en het residu werd omgekristalliseerd uit een mengsel van methanol en ether waardoor 5-broom-1- $\bar{2}$ -(N-methaansulfonylcarbamoyl)ethyl- $\bar{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,31 g) met smpt. 199-201° C wordt verkregen.

Analyse %:

10 Gevonden: C 45,21; H 4,18; N 12,95;
 C₁₆H₁₇BrN₄O₃S vereist: C 45,18; H 4,03; N 13,17.

Voorbeeld LXIX

1- $\bar{4}$ -(N-Benzoylcarbamoyl)benzyl- $\bar{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

15 Een mengsel van 1-(4-carboxybenzyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (1,50 g) en N,N'-carbonyldiimidazool (0,97 g) werd 2 uur op 120° C verwarmd en daarna werd benzamide (1,21 g) toegevoegd. Het mengsel werd nog 2 uur op 120° C verwarmd en daarna afgekoeld. Het residu werd verdeeld tussen water en ethylacetaat.

20 De waterige laag werd afgescheiden en de organische laag werd gedroogd (Na₂SO₄). Verdampen van het oplosmiddel leverde een gom, dat gechromatografeerd werd op siliciumdioxidegel. Elutie met chloroform leverde oorspronkelijk wat onzuiverheid, en zuiver produkt werd geëluëerd met een mengsel van chloroform en methanol (50:1). Indampen van de produkt bevattende fracties leverde een vaste stof op die werd omgekristalliseerd uit ethanol waardoor 1- $\bar{4}$ -(N-benzoylcarbamoyl)benzyl- $\bar{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol (0,57 g) met smpt. 201,5-202,5° C werd verkregen.

Analyse %:

30 Gevonden: C 74,18; H 5,25; N 12,78;
 C₂₇H₂₂N₄O₂ vereist: C 74,63; H 5,11; N 12,90.

Voorbeeld LXX

1- $\bar{4}$ -(N-Acetylcarbamoyl)benzyl- $\bar{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol.

35 Opeenvolgende behandeling van 1-(4-carboxybenzyl)-

3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met N,N'-carbonyldiimidazool en aceetamide volgens de methode van voorbeeld LXIX leverde 1- $\overline{4}$ -(N-Acetylcarbamoyl)benzyl $\overline{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met smpt. 185,5-186,5^o C (uit ethylacetaat/ether).

5 Analyse %:

Gevonden: C 70,47; H 5,44; N 14,86;

C₂₁H₂₀N₄O₂ vereist: C 70,95; H 5,41; N 15,05.

Voorbeeld LXXI

1- $\overline{2}$ -(N-Benzoylcarbamoyl)ethyl $\overline{7}$ -5-broom-3-(imidazol-1-ylmethyl)-indol.

Opeenvolgende behandeling van 5-broom-1-(2-carboxyethyl)-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol met N,N'-carbonyldiimidazool en benzamide overeenkomstig de methode van voorbeeld LXIX leverde 1- $\overline{2}$ -(N-benzoylcarbamoyl)ethyl $\overline{7}$ -5-broom-3-(imidazol-1-ylmethyl)-indol met smpt. 124-126^o C (uit ethanol/ether).

15 Analyse %:

Gevonden: C 58,16; H 4,26; N 12,22;

C₂₂H₁₉BrN₄O₂ vereist: C 58,54; H 4,24; N 12,42.

20 Voorbeeld LXXII

1- $\overline{2}$ -(5-Ethoxycarbonyl)thienylmethyl $\overline{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)indol hemifumaraat.

Deze verbinding werd bereid op de wijze als beschreven in voorbeeld IV met gebruik van ethyl-5-broommethylthenoaat in plaats van α -broom-p-toluonitrile. Het hemifumaraatzout bezat een kpt. van 119-121^o C (uit water).

25 Analyse %:

Gevonden: C 62,41; H 5,10; N 9,91;

30 C₂₀H₁₉N₃O₂S.O.5C₄H₄O₄ vereist: C 62,40; H 5,00; N 9,92.

Voorbeeld LXXIII

1- $\overline{2}$ -(5-Methoxycarbonyl)furanylmethyl $\overline{7}$ -3-(imidazol-1-ylmethyl)-indol.

35

Deze verbinding werd bereid op de wijze als

beschreven in voorbeeld IV met gebruikmaking van methyl 5-chloor-methylfuroaat in plaats van α -broom-p-toluenitrile. Het produkt bezat een smpt. van 97-99° C (uit tolueen/petroleumether (kpt. 60-80° C)).

Analyse %:

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

Voorbeeld LXXIV

1- $\overline{2}$ -(5-Carboxy)-thienylmethyl $\overline{3}$ -(imidazol-1-ylmethyl)indol.

10 Deze verbinding werd bereid uit 1- $\overline{2}$ -(5-ethoxy-carbonyl)thienylmethyl $\overline{3}$ -(imidazol-1-ylmethyl)indol volgens de methode van voorbeeld XXIV. Het ruwe produkt werd opgelost in een geringe overmaat 2n natriumhydroxyde, afgefiltreerd en het produkt werd neergeslagen door toevoegen van azijnzuur, smpt. 228-229° C.

15 Analyse %:

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

Voorbeeld LXXV

1-Carbamoylethyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol

20 (1 g) werd toegevoegd aan gedestilleerd water (900 ml) en de pH werd ingesteld op 5 met zoutzuur. Natriumchloride (18 g) werd toegevoegd en de oplossing werd aangevuld tot 2 l. De eindoplossing werd gesteriliseerd door filtreren door een bacterie ondoorlaatbaar filter onder aseptische omstandigheden in glazen flacons van ieder 10 ml
 25 om te voldoen aan de steriliteitsproef volgens Appendix 121 van de Britse Pharmacopea 1973.

Voorbeeld LXXVI

De inhoud van capsules wordt uit de volgende bestanddelen samengesteld:

	<u>mg/capsule</u>
30 1-Carbamoyl-3-(imidazol-1-ylmethyl)indol	20
Lactose	250
Maïszetmeel	75
Magnesiumstearaat	<u>5</u>
35	350 mg

De bestanddelen worden grondig vermengd, gegranuleerd en daarna afgevuld in harde gelatinecapsules van de gewenste grootte.

5

800 13 51

C O N C L U S I E S

1. Nieuwe indolderivaten met formule 1, waarin R_1 waterstof of een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, R_2 waterstof, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen of een fenylgroep die desgewenst gesubstitueerd is met een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, fluor, chloor of broom, is, R_3 waterstof, een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, hydroxy, trifluormethyl, di(korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen)amino, fluor, chloor of broom is; X een groep $-(CH_2)_n-$, een groep met formule 7, formule 8 of formule 9 is, waarin n een geheel getal is van 1-3; Y een groep $-CO_2R_4$, $-CONHR_5$, $-CON$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen) $_2$, $-CN$, tetrazol-5-yl, $-CONHCOR_6$, $-CONHCN$ of $-CONHSO_2R_6$ is, of wanneer X een groep $-(CH_2)_n-$ is en n gelijk is aan 2 of 3, Y een groep $-NH_2$, $-NHCOR_6$, $-NHCO_2$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen), $-NHCONHR_5$, $-NHSO_2R_6$, $-OH$ of een groep met formule 10 of formule 11 is, R_4 waterstof of een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, R_5 waterstof, een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een fenyl, thiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, of pyridazinylgroep is, R_6 een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een pyridylgroep of een fenylgroep, die desgewenst gesubstitueerd is door een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, fluor, chloor of broom, is, alsmede farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten daarvan en biovoorlopers daarvoor.

2. Nieuw indolderivaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R_1 , R_2 en R_3 allen waterstof zijn.

3. Nieuw indolderivaat volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat X een groep $-(CH_2)-$, $-(CH_2)_2-$ of een groep met formule 7a is.

4. Nieuw indolderivaat volgens één of meer van de conclusies 1-3, met het kenmerk, dat Y een groep $-CO_2H$, $-CO_2CH_2CH_3$,

$-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHC}_6\text{H}_5$, $-\text{NHSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NHCONHCH}_3$, $-\text{NHCONHC}_6\text{H}_5$, $-\text{NHCOC}_6\text{H}_5$
of tetrazolyl is.

5. Farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat
het een verbinding met formule 1, waarin R_1 waterstof of een korte
keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, R_2 waterstof, een alkyl-
groep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstof-
atomen of een fenylgroep die desgewenst gesubstitueerd is met een
korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten
alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, fluor, chloor of broom, is, R_3
waterstof, een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een
korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, hydroxy, trifluor-
methyl, di(korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen)amino, fluor,
chloor of broom is; X een groep $-(\text{CH}_2)_n-$, een groep met formule 7,
formule 8 of formule 9 is, waarin n een geheel getal is van 1-3;
Y een groep $-\text{CO}_2\text{R}_4$, $-\text{CONHR}_5$, $-\text{CON}(\text{korte keten alkyl met 1-4 koolstof-}$
 $\text{atomen})_2$, $-\text{CN}$, tetrazol-5-yl, $-\text{CONHCOR}_6$, $-\text{CONHCN}$ of $-\text{CONHSO}_2\text{R}_6$ is,
of wanneer X een groep $-(\text{CH}_2)_n$ is en n gelijk is aan 2 of 3, Y een
groep $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOR}_6$, $-\text{NHCO}_2(\text{korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen})$,
 $-\text{NHCONHR}_5$, $-\text{NHSO}_2\text{R}_6$, $-\text{OH}$ of een groep met formule 10 of formule 11
is, R_4 waterstof of een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofato-
men is, R_5 waterstof, een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstof-
atomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een fenyl, thia-
zolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, of pyridazinylgroep is, R_6
een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkyl-
groep met 3-6 koolstofatomen, een pyridylgroep of een fenylgroep,
die desgewenst gesubstitueerd is door een korte keten alkylgroep
met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstof-
atomen, fluor, chloor of broom is, alsmede farmaceutisch aanvaard-
bare zuuradditieszouten daarvan en biovoorlopers daarvoor, in voor
toediening geschikte vorm bevat.

6. Nieuw indolderivaat volgens één of meer van
de conclusies 1-4, of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditieszout
of farmaceutisch preparaat daarvan, met het kenmerk, dat het geschikt
is om te worden gebruikt voor de behandeling van een dier, met inbe-
grip van de mens, om de werking van het thromboxan synthetase enzym

te belemmeren zonder de werking van het prostacycline synthetase of cyclo-oxygenase enzym aanmerkelijk te belemmeren.

7. Werkwijze voor de bereiding van een nieuw indolderivaat, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin R_1 waterstof of een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, R_2 waterstof, een alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen of een fenylgroep die desgewenst gesubstitueerd is met een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, fluor, chloor of broom, is, R_3 waterstof, een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, hydroxy, trifluormethyl, di(korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen)amino, fluor, chloor of broom is; X een groep $-(CH_2)_n-$, een groep met formule 7, formule 8 of formule 9 is, waarin n een geheel getal is van 1-3; Y een groep $-CO_2R_4$, $-CONHR_5$, $-CON$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen) $_2$, $-CN$, tetrazol-5-yl, $-CONHCOR_6$, $-CONHCN$ of $-CONHSO_2R_6$ is, of wanneer X een groep $-(CH_2)_n-$ is en n gelijk is aan 2 of 3, Y een groep $-NH_2$, $-NHCOR_6$, $-NHCO_2$ (korte keten alkyl met 1-4 koolstofatomen), $-NHCONHR_5$, $-NHSO_2R_6$, $-OH$ of een groep met formule 10 of formule 11 is, R_4 waterstof of een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen is, R_5 waterstof, een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een fenyl, thiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, of pyridazinylgroep is, R_6 een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een pyridylgroep of een fenylgroep, die desgewenst gesubstitueerd is door een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen, fluor, chloor of broom is, alsmede farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten daarvan en biovoorlopers daarvoor, bereidt, doordat men een verbinding met formule 2, waarin R_1 , R_2 en R_3 de bovenstaande betekenis hebben, maar R_3 geen hydroxygroep mag zijn, laat reageren met een sterke base en het verkregen anion laat reageren met een alkyleringsmiddel met formule 3, waarin hal staat voor chloor, broom of jood, X de bovengenoemde betekenis heeft en Y een groep $-CO_2R_4$ (waarin R_4 een korte keten alkylgroep

met 1-4 koolstofatomen is), $-\text{CONHR}_5$ (waarin R_5 een korte keten alkyl-
 groep is met 1-4 koolstofatomen of een fenylgroep is), $-\text{CON}$ (korte
 keten alkyl met 1-4 koolstofatomen) $_2$, $-\text{CN}$, of, wanneer X een groep
 $-(\text{CH}_2)_n-$ is en n gelijk is aan 2 of 3, $-\text{NHCOR}_6$ (waarin R_6 een korte
 5 keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een fenylgroep is) is
 en desgewenst gebruikelijke chemische omzettingsreacties toepast om
 de verbindingen met formule 1 te verkrijgen waarin Y één van de voor
 formule 1 vermelde betekenissen heeft afwijkende van de betekenis
 in formule 3, en desgewenst de verbindingen met formule 1, waarin R_3
 10 een korte keten alkoxygroep met 1-4 koolstofatomen is, laat reageren
 met BBr_3 , om een verbinding te verkrijgen waarin R_3 een hydroxygroep
 is, en desgewenst het produkt omzet in een farmaceutisch aanvaardbaar
 zout.

8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk,
 15 dat men een verbinding met formule 1, waarin X een groep $-(\text{CH}_2)_2-$ is
 en Y een groep $-\text{CN}$ is, bereidt doordat men een verbinding met formule
 2 laat reageren met acrylonitrile in aanwezigheid van een base.

9. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk,
 dat men een verbinding met formule 1, waarin R_3 geen hydroxygroep is,
 20 X een groep $-(\text{CH}_2)_n-$ is, waarin n gelijk is aan 2 of 3, en Y een
 aminogroep is, bereidt doordat men een verbinding met formule 2
 waarin R_3 geen hydroxygroep is, laat reageren met een verbinding met
 formule 6, waarin n gelijk is aan 2 of 3 en Q staat voor chloor,
 broom of jood of OSO_2 (korte keten alkyl), OSO_2 fenyl, OSO_2 tolyl of
 25 OSO_2 (p-methoxyfenyl) gevolgd door verwijdering van de ftaloylgroep
 en isolatie van het produkt.

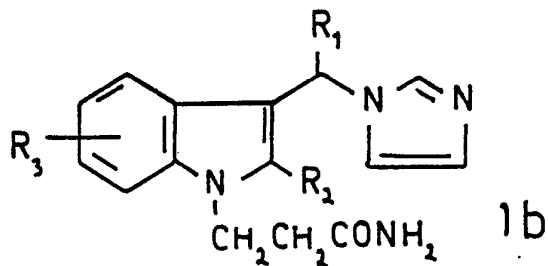
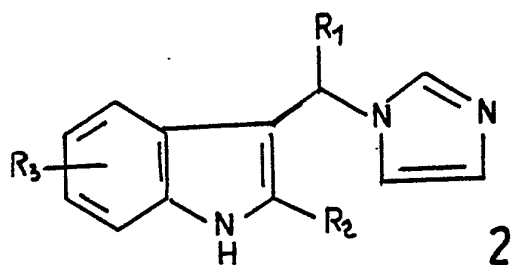
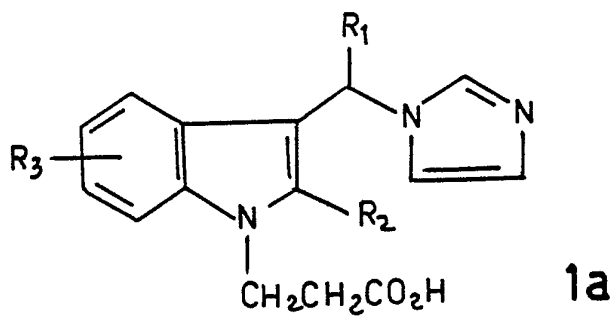
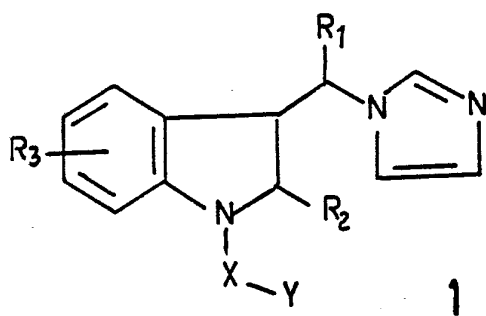
10. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk,
 dat men een verbinding met formule 1 bereidt waarin R_3 geen hydroxy-
 groep is en Y een groep $-\text{CO}_2R_4$ (waarin R_4 een korte keten alkylgroep
 30 met 1-4 koolstofatomen is), $-\text{CONHR}_5$, $-\text{CON}$ (korte keten alkylgroep met
 1-4 koolstofatomen) $_2$, $-\text{CN}$ is, of, wanneer X een groep $-(\text{CH}_2)_n-$ is en
 n gelijk is aan 2 of 3, een groep $-\text{NHCOR}_6$, $-\text{NHCO}_2$ (korte keten alkyl
 met 1-4 koolstofatomen), $-\text{NHCONHR}_5$ of $-\text{NHSO}_2R_6$ (waarin R_5 en R_6
 ieder een korte keten alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of een fenyl-
 35 groep zijn) is, bereidt, doordat men een verbinding met formule 4,

waarin X en Y de bovenstaande betekenis hebben en Z een gemakkelijk verwijderbare groep is, laat reageren met imidazool.

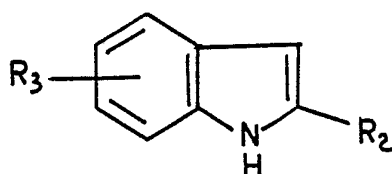
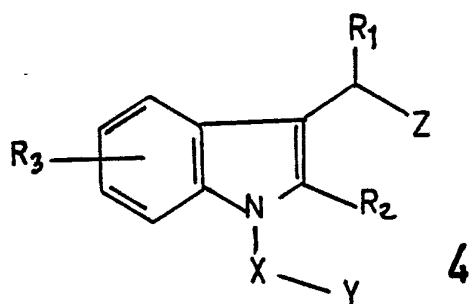
11. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe indol-derivaten, zoals hierin beschreven.

5

800 13 51

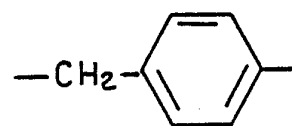
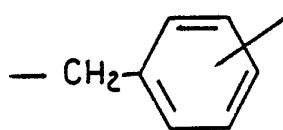
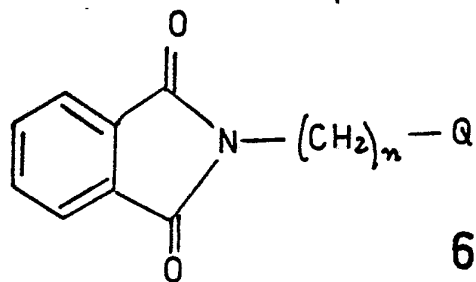


hal-X-Y



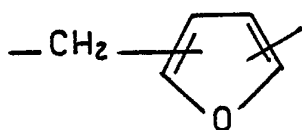
3

5

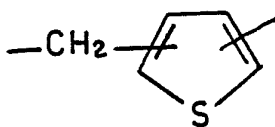


7

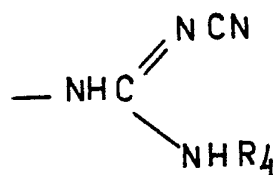
7a



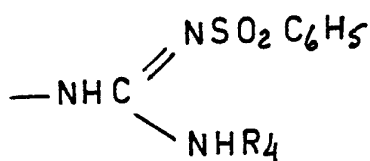
8



9



10



11

800 13 51