



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0558/89

(22) Indleveringsdag: 07 feb 1989

(41) Alm. tilgængelig: 11 aug 1989

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 04 aug 1997

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 feb 1988 GB 8803048 25 nov 1988 GB 8827565

(73) Patenthaver: \*F. Hoffmann-La Roche AG; Grenzacherstrasse 124; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Peter David \*Davis; GB, Christopher Huw \*Hill; GB, Geoffrey \*Lawton; GB

(51) Int.Cl.6

C 07 D 403/14  
C 07 D 401/14  
C 07 D 403/04  
C 07 D 405/14  
C 07 D 409/14  
C 07 D 417/14  
C 07 H 17/02  
//(C 07 D 401/14,  
C 07 D 207:00,  
C 07 D 209:00,  
C 07 D 213:00)  
(C 07 D 403/04,  
C 07 D 207:00,  
C 07 D 209:00)  
(C 07 D 403/14,  
C 07 D 207:00,  
C 07 D 209:00)  
(C 07 D 403/14,  
C 07 D 207:00,  
C 07 D 209:00,  
C 07 D 233:00)  
(C 07 D 403/14,  
C 07 D 207:00,  
C 07 D 209:00,  
C 07 D 235:00)  
(C 07 D 403/14,  
C 07 D 207:00,  
C 07 D 209:00,  
C 07 D 239:00)  
(C 07 D 405/14)  
C 07 D 207:00,  
C 07 D 209:00,  
C 07 D 307:00)  
(C 07 D 409/14,  
C 07 D 207:00,  
C 07 D 209:00,  
C 07 D 333:00)  
(C 07 D 417/14,  
C 07 D 207:00,  
C 07 D 209:00,  
C 07 D 277:00)

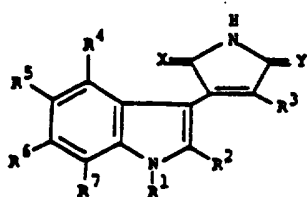
(74) Fuldmægtig: Plougmann, Vingtoft & Partners A/S

(54) Pyrrolylindolderivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf, anvendelse deraf som terapeutisk virksomme substanser og som lægemidler samt lægemidler indeholdende de substituerede pyrrolindolderivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

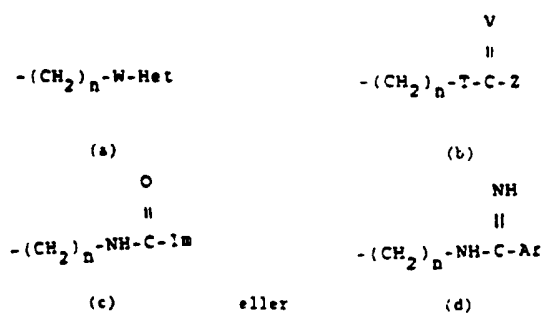
Forbindelser med formelen



1

hvor

R<sup>1</sup> betegner hydrogen, alkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, trialkylaminoalkyl, aminoalkylaminoalkyl, azidoalkyl, acylaminoalkyl, acylthioalkyl, alkylsulfonyl-aminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, alkylsulfonyloxyalkyl, alkylcarbonyloxyalkyl, cyanoalkyl, amidinoalkyl, isothiocyanatoalkyl, glucopyranosyl, carboxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, hydroxyalkylthioalkyl, mercaptoalkylthioalkyl, arylthioalkyl eller carboxyalkylthioalkyl eller en gruppe med formelen



hvor

Het betegner en heterocyclylgruppe.  
 W betegner NH, S eller en binding.  
 T betegner NH eller S.  
 V betegner O, S, NH, NNO<sub>2</sub>, NCN eller CHNO<sub>2</sub>.  
 Z betegner alkylthio, amino, monoalkylamino eller dialkylamino.  
 Im betegner 1-imidazolyl.  
 Ar betegner aryl, og  
 n betegner tallene 2-6;  
 R<sup>2</sup> betegner hydrogen, alkyl, aralkyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, acylaminoalkyl, alkylsulfonylaminoalkyl, arylsulfonylaminoalkyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, carboxy-alkyl, alkoxy-carbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkylthio eller alkylsulfinyl;

$R^3$  betegner en carbocyklisk eller heterocyklisk aromatisk gruppe:

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  betegner hver uafhængigt af hinanden  
hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy,  
halogenalkyl, nitro, amino, acylamino, monoalkylamino,  
dialkylamino, alkylthio, alkylsulfinyl eller  
alkylsulfonyl;

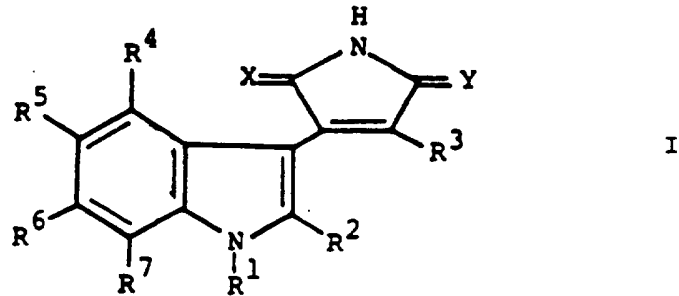
og den ene af X og Y betegner O og den anden betegner O,S, (H,OH)  
eller (H,H):

med det forbehold, at  $R^1$  har en betydning forskellig fra hydrogen,  
når  $R^2$  betegner hydrogen,  $R^3$  betegner 3-indolyl eller 6-hydroxy-

3-indolyl,  $R^4$ ,  $R^5$  og  $R^7$  hver betegner hydrogen,  $R^6$  betegner hydrogen  
eller hydroxy, og X og Y begge betegner O og når  $R^2$  betegner hydro-  
gen,  $R^3$  betegner 3-indolyl,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  hver betegner hydrogen,  
X betegner (H,H), og Y betegner O;

er nyttige til behandling eller forebyggelse af inflammatoriske,  
immunologiske, bronchopulmonære eller kardiovaskulære lidelser.

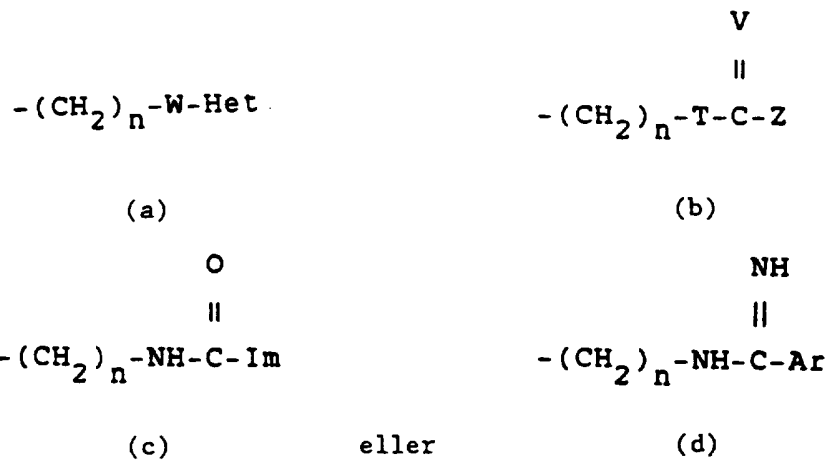
Den foreliggende opfindelse angår pyrrolylindolderivater med den almene formel



5

hvor

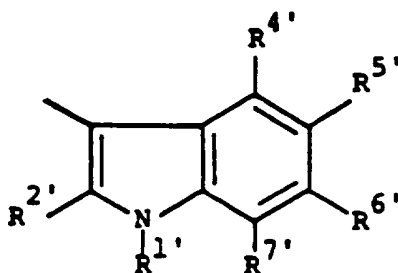
R<sup>1</sup> betegner hydrogen, phenyl, benzyl, glucopyranosyl eller C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alkyl, som er usubstitueret eller substitueret med et atom eller et radikal fra gruppen bestående af halogen, alkoxy, OH, NH<sub>2</sub>,  
 10 mono-, di- eller trialkylamino, aminoalkylamino, N<sub>3</sub>, alkanoylamino, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONH, alkanoylthio, alkylsulfonylamino, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>NH, SH, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonyloxy, alkylcarbonyloxy, CN, C(NH<sub>2</sub>)=NH, S=C=N-, COOH, alkoxy-carbonyl, CONH<sub>2</sub>, hydroxyalkylthio, mercaptoalkylthio,  
 15 SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> og carboxyalkylthio; eller R<sup>1</sup> betegner en gruppe med formelen



hvor

- Het betegner en heterocyclylgruppe, der består af imidazolyl, imidazolinyll, thiazolinyll, tetrazolyl, pyridyl eller pyrimidinyl, et N-oxid af et sådant radikal eller et sådant
- 5 radikal, som er substitueret med alkyl eller nitro; eller Het betegner pyridinio;
- W betegner NH, S eller en binding,
- T betegner NH eller S,
- V betegner O, S, NH,  $\text{NNO}_2$ ,  $\text{NCN}$  eller  $\text{CHNO}_2$ ,
- 10 Z betegner alkylthio eller amino,
- Im betegner 1-imidazolyl,
- Ar betegner hydroxyphenyl eller benzyloxyphenyl,
- n betegner tallene 2-6,
- $\text{R}^2$  betegner hydrogen, alkyl, aralkyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl,
- 15 halogenalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, acylaminoalkyl, alkylsulfonlaminoalkyl, arylsulfonlaminoalkyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkylthio eller alkylsulfinyll;
- 20  $\text{R}^3$  betegner naphthyl eller phenyl, som er usubstitueret eller substitueret med fra én til tre substituentter valgt blandt halogen, alkyl, alkoxy, halogenalkyl, nitro, amino, alkylthio, alkylsulfinyll og alkylsulfonyll; eller  $\text{R}^3$  er en 5- eller 6-leddet heterocyklisk aromatisk gruppe, som eventuelt kan bære end
- 25 tilfusioneret benzenring og er usubstitueret eller substitueret med fra én til tre substituentter valgt blandt halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, halogenalkyl, nitro, amino, alkanoylamino, benzoylamino, mono- eller dialkylamino, alkylthio, alkylsulfinyll og alkylsulfonyll; eller  $\text{R}^3$  er en 3-indolyllgruppe med formlen

30



(i)

hvor henholdsvis  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  og  $R^{4'}$ - $R^{7'}$  har de for henholdsvis  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^4$ - $R^7$  anførte betydninger,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  hver for sig uafhængigt betegner hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, amino, acylamino, alkylthio eller  
5 alkylsulfinyl,

og én af X og Y betegner O og den anden betegner O, S eller (H, OH),

med det forbehold at  $R^1$  har en betydning forskellig fra hydrogen, når  $R^2$  betegner hydrogen,  $R^3$  betegner 3-indolyl eller 6-hydroxy-3-indolyl,  $R^4$ ,  $R^5$ , og  $R^7$  hver betegner hydrogen,  $R^6$  betegner hydrogen  
10 eller hydroxy, og X og Y begge betegner O; og at betegnelsen acyl alene eller i kombinationer betegner en  $C_1$ - $C_4$ -alkansyregruppe eller en benzoylgruppe;

samt farmaceutisk acceptable salte af sure forbindelser med formlen I med baser og af basiske forbindelser med formlen I med syrer.

15 Opfindelsen angår de ovenfor definerede forbindelser per se og til anvendelse som terapeutisk virksomme stoffer; en fremgangsmåde til fremstilling deraf; indeholdende forbindelserne sammen med terapeutisk inerte bærematerialer, samt anvendelse af forbindelserne til fremstilling af et medikament mod inflammatoriske, immunologiske,  
20 bronchopulmonære og kardiovaskulære lidelser.

I nærværende beskrivelse og krav betegner udtrykket "alkyl" alene eller i kombinationer en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe indeholdende højst 7, fortrinsvis højst 4, carbonatomer såsom methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec.butyl, t-butyl og pentyl.  
25 Eksempler på alkoxygrupper er methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy og t-butoxy. En halogenalkylgruppe kan bære ét eller flere halogenatomer, eksempler på sådanne grupper er chlormethyl og trifluormethyl. Acyldelen af en acylamino-, acylaminoalkyl- eller acylthioalkylgruppe er afledt af en alkansyre indeholdende højst 4  
30 carbonatomer (fx acetyl, propionyl eller butyryl) eller af benzoesyre. Udtrykket "aryl" betegner alene eller i kombinationer såsom i arylsulfonylaminoalkyl eller aralkyl en usubstitueret

phenylgruppe eller en phenylgruppe med én eller flere, fortrinsvis én til tre, substituentter, eksempler herpå er halogen, alkyl, hydroxy, benzyloxy, alkoxy, halogenalkyl, nitro, amino og cyano. Udtrykket "halogen" betegner fluor, chlor, brom eller iod.

- 5 Eksempler på carbocykliske aromatiske grupper som betydning af  $R^3$  er phenyl, 2-, 3- eller 4-chlorphenyl, 3-bromphenyl, 2- eller 3-methylphenyl, 2,5-dimethylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2- eller 3-trifluormethylphenyl, 2-, 3- eller 4-nitrophenyl, 3- eller 4-aminophenyl, 4-methylthiophenyl, 4-methylsulfinylphenyl, 10 4-methylsulfonylphenyl og 1- eller 2-naphthyl.

- Eksempler på heterocykliske aromatiske grupper med betegnelsen  $R^3$  er 2- eller 3-thienyl, 3-benzothieryl, 1-methyl-2-pyrrolyl, 1-benzimidazolyl, 3-indolyl, 1- eller 2-methyl-3-indolyl, 1-methoxymethyl-3-indolyl, 1-(1-methoxyethyl)-3-indolyl, 1-(2-hydroxypropyl)-3- 15 indolyl, 1-(4-hydroxybutyl)-3-indolyl, 1-[1-(2-hydroxyethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-[1-(2-mercaptoethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-(1-phenylthioethyl)-3-indolyl, 1-[1-(carboxymethylthio)ethyl]-3-indolyl og 1-benzyl-3-indolyl.

- I formel I ovenfor betegner  $R^1$  fortrinsvis  $C_1$ - $C_7$ -alkyl, amino- $C_1$ - $C_7$ - 20 alkyl, isothiocyanatoalkyl eller en gruppe med formlen (b), hvor T betegner S, V betegner NH, og Z betegner amino, eller hvor T betegner NH, V betegner NH eller  $NNO_2$ , og Z betegner amino. I en særligt foretrukket udførelsesform betegner  $R^1$  methyl, 3-aminopropyl, 3-isothiocyanatopropyl eller en ovennævnt gruppe med formlen (b), 25 hvor n betegner tallet 3. Især betegner  $R^2$  hydrogen.  $R^3$  betegner fortrinsvis phenyl, som er monosubstitueret med halogen, især chlor eller brom, alkyl, især methyl, alkoxy, især methoxy, halogenalkyl, især trifluormethyl, nitro, amino, alkylthio, især methylthio, alkylsulfinyl, især methylsulfinyl, eller alkylsulfonyl, især 30 methylsulfonyl, eller en gruppe med formlen ovenstående (i), især én hvor  $R^{1'}$  betegner methyl, methoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 1-(2-hydroxyethylthio)ethyl, 1-(2-mercaptoethylthio)ethyl, 1-phenylthioethyl eller 1-(carboxymethylthio)ethyl, især methyl, og  $R^{2'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$  og  $R^{7'}$  hver betegner 35 hydrogen. Fortrinsvis betegner  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  hver hydrogen.

Det er således klart, at særligt foretrukne forbindelser med formlen I er de, hvor  $R^1$  betegner methyl, 3-aminopropyl, 3-isothiocyanatopropyl eller en gruppe med formlen (b), hvor T betegner S, V betegner NH, Z betegner amino, og n betegner tallet 3, eller hvor T betegner NH, V betegner NH eller  $NNO_2$ , Z betegner amino, og n betegner tallet 3,  $R^2$  betegner hydrogen,  $R^3$  betegner phenyl, som er monosubstitueret med chlor, brom, methyl, methoxy, trifluormethyl, nitro, amino, methylsulfinyl eller methylsulfonyl eller en gruppe med ovenstående formel (i), hvor  $R^{1'}$  betegner methyl, og  $R^{2'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$  og  $R^{7'}$  hver betegner hydrogen, og  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  hver betegner hydrogen.

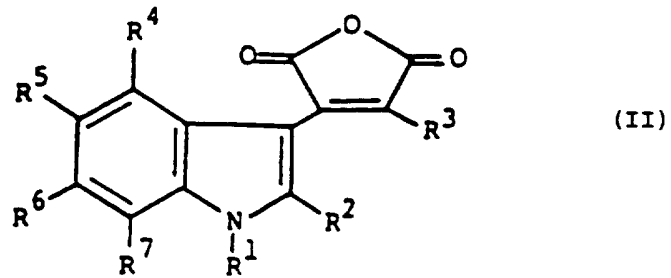
Særligt foretrukne forbindelser med ovenstående formel I er:

3-(2-chlorphenyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion,  
 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2,5-dion,  
 3,4-bis(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion og 3-[1-(3-aminopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion,  
 3-[1-[3-(amidinothio)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion,  
 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(2-nitroguanidino)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion og  
 3-[1-(3-isothiocyanatopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion.

Forbindelserne med formlen I samt farmaceutisk acceptable salte af sure forbindelser med formlen I med baser og af basiske forbindelser med formlen I med syrer fremstilles ifølge opfindelsen ved

(a) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor X og Y begge betegner O, omsættes en forbindelse med den almene formel

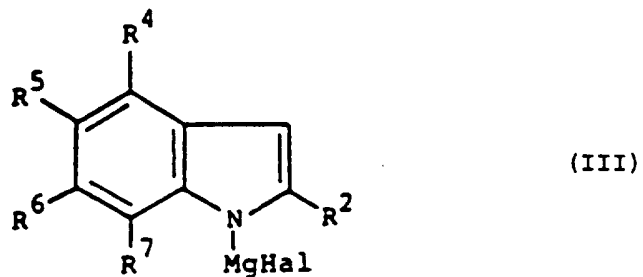




hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  har den ovenfor anførte betydning,  
 5 med ammoniak under tryk eller med hexamethyldisilazane og methanol,  
 eller

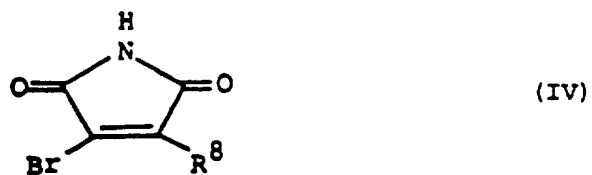
(b) til fremstilling af en forbindelse med formlen, I hvor  $R^1$   
 betegner hydrogen, X og Y begge betegner O, omsættes en forbindelse  
 med den almene formel

10



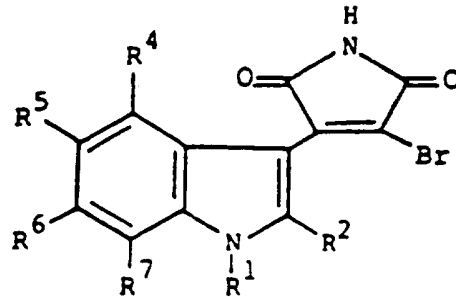
hvor  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  har den ovenfor anførte betydning, og Hal  
 betegner halogen,

15 med en forbindelse med den almene formel



hvor  $R^8$  har den samme betydning som  $R^3$  ovenfor eller betegner brom, eller

(c) til fremstilling af en forbindelse med formlen I hvor  $R^3$  betegner 1-benzimidazolyl, og X og Y begge betegner O, omsættes en forbindelse  
5 med den almene formel



(V)

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  har den ovenfor anførte betydning,  
10 med et alkalimetaldervivat af benzimidazol, eller

(d) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor den ene af X og Y betegner O, og den anden betegner S, omsættes en forbindelse med formlen I, hvor X og Y begge betegner O, med et sulfonerende middel, eller

15 (e) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor den ene af X og Y betegner O, og den anden betegner (H,OH), reduceres en forbindelse med formlen I, hvor X og Y begge betegner O, med et komplekst metalhydrid, eller

(f) til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor  $R^1$   
20 betegner  $C_1$ - $C_7$ -alkyl, benzyl, alkoxy- $C_1$ - $C_7$ -alkyl eller hydroxy- $C_1$ - $C_7$ -alkyl, N-substitueres på passende vis en forbindelse med formlen I, hvor  $R^1$  betegner hydrogen, og

(g) om ønsket, funktionelt modificeres en reaktiv substituent, der er til stede i en vunden forbindelse med formlen I, og

(h) også om ønsket, omdannes en sur forbindelse med formlen I til et farmaceutisk acceptabelt salt med en base eller omdannes en basisk forbindelse med formlen I til et farmaceutisk acceptabelt salt med en syre.

- 5 Omsætningen af en forbindelse med formlen II med ammoniak under tryk ifølge udførelsesform (a) af fremgangsmåden udføres hensigtsmæssigt under anvendelse af vandig ammoniak (fortrinsvis 33%’s vandig ammoniak) og i nærværelse af ét, der er blandbart med vand, inert organisk opløsningsmiddel såsom dimethylformamid (DMF) eller
- 10 lignende. Omsætningen udføres fortrinsvis ved en forhøjet temperatur, fx en temperatur i området fra ca. 100°C til 150°C. Sædvanligvis er omsætningen tilendebragt inden for ca. 0,5 til 5 timer.

- Omsætningen af en forbindelse med formlen II med hexamethyldisilazan og methanol, hvilken omsætning også er ifølge udførelsesform (a) af
- 15 fremgangsmåden, udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel såsom et halogeneret carbonhydrid (fx chloroform, carbontetrachlorid eller chlorbenzen) eller et aromatisk carbonhydrid (fx benzen, toluen eller en xylen) og ved en forhøjet temperatur (fx en temperatur mellem ca. 40°C og 110°C).

- 20 Omsætningen af en forbindelse med formlen III med en forbindelse med formlen IV ifølge udførelsesform (b) af fremgangsmåden kan udføres på en måde, der er i og for sig kendt for Grignard-reaktioner; fx i et inert organisk opløsningsmiddel, fx én af ovennævnte aromatiske carbonhydrider, og ved en temperatur mellem ca. stuetemperatur og
- 25 reaktionsblandingsens tilbagesvalingstemperatur. Sædvanligvis varer omsætningen fra flere timer (fx 18 timer) til nogle få dage (fx 5 dage). Forbindelserne med formlen III fremstilles hensigtsmæssigt in situ på en i og for sig kendt måde ud fra indol eller en hensigtsmæssigt substitueret indol og et egnet alkylmagnesiumhalogenid
- 30 såsom methylmagnesiumbromid eller -iodid, på en kendt måde.

- Betegnelsen Hal i forbindelserne med formlen III betegner fortrinsvis brom eller iod. Når en forbindelse med formlen III omsættes med en forbindelse med formlen IV, hvor R<sup>8</sup> betegner brom, vindes en
- symmetrisk substitueret forbindelse med formlen I, dvs. en for-
- 35 bindelse, hvor R<sup>3</sup> betegner en gruppe med ovenstående formel (i), hvor

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  har de samme betydninger som henholdsvis  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  i forbindelsen med formlen III.

Der kan anvendes sædvanlige fremgangsmåder til at udføre omsætningen af en forbindelse med formlen V med et alkalimetaldderivat af benzimidazol ifølge udførelsesform (c) af fremgangsmåden. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel såsom DMF. Den temperatur, som reaktionen udføres ved, er ikke kritisk, men en forhøjet temperatur (fx ca. 45°C til 95°C) foretrækkes. Alkalimetaldderivatet, fortrinsvis natriumderivatet, fremstilles fortrinsvis in situ ved at behandle benzimidazol med en egnet alkalimetalbase såsom et alkalimetalhydrid (fx natriumhydrid).

Sulfonering ifølge udførelsesform (d) af fremgangsmåden udføres hensigtsmæssigt under anvendelse af phosphorpentasulfid, Lawesson's reagens [2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,2-dithio-1,3,2,4-dithiaphosphetan; Bull. Soc. Chim. Belg. 87 (1978) 229-238] eller Davy-reagens [2,4-bis(methylthio)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan; Sulfur Lett. 1983, 1, 167]. Denne reaktion udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel såsom en alifatisk eller cyklisk ether (fx dimethoxyethan) eller et aromatisk carbonhydrid, som kan halogeneres (fx benzen, toluen eller chlorbenzen) og ved en forhøjet temperatur, især ved reaktionsblandings tilbagesvalingstemperatur.

Reduktionen ifølge udførelsesform (e) af fremgangsmåden kan udføres på en i og for sig kendt måde. Et alkalimetallaluminiumhydrid såsom lithiualuminiumhydrid anvendes fortrinsvis som det komplekse metalhydrid, skønt andre hydrider såsom diisobutylaluminiumhydrid og natrium-dihydro-bis(2-methoxyethoxy)aluminat også kan anvendes. Egnede inerte organiske opløsningsmidler, som denne reduktion kan udføres i, omfatter alifatiske og cykliske ethere såsom diethylether eller tetrahydrofuran (THF) og carbonhydrider såsom hexan, benzen og toluen. Hensigtsmæssigt udføres denne reduktion ved ca. stuetemperatur.

N-substitutionen af en forbindelse med formlen I hvor  $R^1$  betegner hydrogen, i overensstemmelse med udførelsesform (f) af fremgangsmåden kan udføres ifølge i og for sig kendte metoder for  $N^1$ -substitution

af indoler. Fx kan en hydroxyalkylgruppe  $R^1$  indføres i en forbindelse med formlen I, hvor  $R^1$  betegner hydrogen, ved først at overføre denne forbindelse i et alkalimetalderivat (fx natriumderivat), fx ved hjælp af et alkalimetalhydrid (fx natriumhydrid), og derefter at behandle  
5 dette derivat med et middel, der giver en hydroxyalkylgruppe (fx en alkylenoxid såsom propylenoxid). Derefter kan fx atter indføres en alkoxyalkylgruppe  $R^1$  ved at behandle en forbindelse med formlen I, hvor  $R^1$  betegner hydrogen, med en hensigtsmæssig aldehyddialkylacetal i nærværelse af en syre (fx p-toluensulfonsyre) ved forhøjet  
10 temperatur. Endvidere kan eksempelvis en forbindelse med formlen I, hvor  $R^1$  betegner hydrogen, omsættes med et alkyl- eller aralkyl-halogenid i nærværelse af en base, hvilket giver en forbindelse med formlen I, hvor  $R^1$  betegner alkyl eller aralkyl.

En reaktiv substituent, der er tilstede i en forbindelse med formlen  
15 I, kan om ønsket modificeres funktionelt i overensstemmelse med udførelsesform (g) af fremgangsmåden. Alle modifikationer kan udføres ifølge i og for sig kendte metoder. Fx kan en nitrogruppe reduceres til en aminogruppe, og denne kan passende alkyleres eller acyleres. På samme måde kan en aminoalkylgruppe passende alkyleres, acyleres  
20 eller sulfonyleres. Derefter kan eksempelvis en alkylthiogruppe eller en alkylthioalkylgruppe oxideres til henholdsvis en alkylsulfinyl- eller alkylsulfinylalkylgruppe, og disse kan oxideres yderligere til henholdsvis en alkylsulfonyl- eller alkylsulfonylalkylgruppe. En alkoxy-carbonylalkylgruppe kan forsæbes til en carboxyalkylgruppe, og  
25 denne kan passende amideres eller esterificeres. En alkoxyalkylgruppe kan omdannes til en alkylthioalkyl- eller arylthioalkylgruppe ved hjælp af en passende alkanthiol eller thiophenol. En azidoalkylgruppe kan ved katalytisk hydrogenering omdannes til en aminoalkylgruppe, og denne kan undergives et antal modifikationer. Fx kan aminoalkylgrup-  
30 pen omdannes til en isothiocyantalkylgruppe ved hjælp af 1,1'-thiocarbonyldiimidazol. Fx kan en aminoalkylgruppe indeholdende 2-6 carbonatomer i alkyl delen omdannes til en gruppe med den ovenfor anførte formel (a), hvor W betegner NH, ved omsætning med et reaktivt derivat af en hensigtsmæssig heterocyklisk forbindelse, eller til en  
35 gruppe med den ovenfor anførte formel (b), hvor (i) T betegner NH, V betegner NH, og Z betegner amino, under anvendelse af 3,5-dimethyl-pyrazol-1-carboxamidin, (ii) T betegner NH, V betegner  $\text{NNO}_2$ , og Z

betegner amino, under anvendelse af 3,5-dimethyl-N<sup>2</sup>-nitro-1-pyrazol-1-carboxamid, (iii) T betegner NH, V betegner NCN, og Z betegner alkylthio, under anvendelse af et dialkyl-N-cyanodithioiminocarbonat, eller (iv) T betegner NH, V betegner CHNO<sub>2</sub>, og Z betegner alkylthio, 5 under anvendelse af en 1,1-bis(alkylthio)-2-nitroethylen. Endvidere kan fx en aminoalkylgruppe med 2-6 carbonatomer i alkyldelen omdannes til en gruppe med den ovenfor anførte formel (c) ved omsætning med 1,1'-carbonyldiimidazol eller til en gruppe med den ovenfor anførte formel (d) ved omsætning med et hensigtsmæssig benzimidat. Om-

10 dannelsen af en gruppe med formlen (b), hvor T betegner NH, V betegner NCN eller CHNO<sub>2</sub>, og Z betegner alkylthio, til en tilsvarende gruppe med formlen (b), hvor Z betegner amino eller mono- eller dialkylamino, kan udføres henholdsvis ved anvendelse af ammoniak eller en mono- eller dialkylamin. En isothiocyanoalkylgruppe kan 15 omdannes til en gruppe med formlen (b), hvor T betegner NH, V betegner S, og Z betegner amino, ved behandling med ammoniak. En alkylcarbonyloxyalkylgruppe kan forsæbes til en hydroxyalkylgruppe, og denne kan omdannes på i og for sig kendt måde til en halogenalkylgruppe eller til en alkylsulfonyloxyalkylgruppe. En hydroxyalkylgruppe 20 pe kan også omdannes til en aminoalkylaminoalkylgruppe ved behandling med trifluormethansulfonsyreanhydrid efterfulgt af omsætning med en hensigtsmæssig diaminoalkan. En hydroxyalkylgruppe indeholdende 2-6 carbonatomer i alkylgruppen kan først behandles med trifluormethansulfonsyreanhydrid og derefter med en egnet heterocyklisk forbindelse 25 (fx pyridin) til opnåelse af en gruppe med formlen (a), hvor W betegner en binding. En alkylsulfonyloxyalkylgruppe kan underkastes et antal omdannelser, fx kan den omdannes til en mono-, di- eller trialkylaminoalkylgruppe ved hjælp af henholdsvis en mono-, di- eller trialkylamin; til en cyano-alkylgruppe under anvendelse af et 30 alkalimetalcyanid, til en alkylthioalkylgruppe under anvendelse af et alkalimetalkanthiolat eller til en acylthioalkylgruppe under anvendelse af et alkalimetalthioacylat. En alkylsulfonyloxy(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl) gruppe også kan omdannes ved hjælp af thiourinstof til en gruppe med den ovenfor anførte formel (b), hvor T betegner S, V 35 betegner NH, og Z betegner amino, under anvendelse af thiourinstof. Omdannelsen af en cyanoalkylgruppe til en amidinoalkylgruppe ved hjælp af ammoniak, omdannelsen af en acylthioalkylgruppe til en mercaptoalkylgruppe ved behandling med vandig ammoniak samt

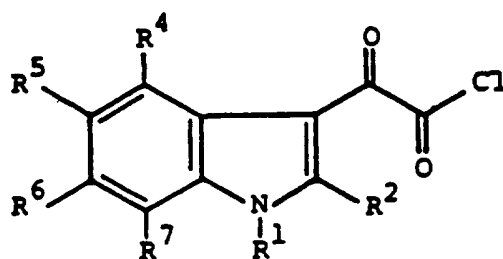
omdannelsen af en benzyloxy-substitueret arylgruppe til en hydroxy-substitueret arylgruppe ved hydrogenolyse kan nævnes som yderligere eksempler på substituentmodifikationer, som kan udføres. Endvidere kan en gruppe med formlen (c) omdannes til en gruppe med formlen (b),  
 5 hvor T betegner NH, V betegner O, og Z betegner amino, under anvendelse af alkoholisk ammoniak. Det er klart, at de ovennævnte modifikationer kun er anført som eksempler, og at andre modifikationer indenfor en fagmands horisont også er mulige.

Omdannelsen af en sur forbindelse med formlen I til et farmaceutisk  
 10 acceptabelt salt ifølge udførelsesform (h) af fremgangsmåden kan udføres ved behandling med en egnet base på en i og for sig kendt måde. Egnede salte er sådanne, der ikke blot er afledt af uorganiske baser, fx natrium-, kalium- eller calciumsalte, men også af organiske baser såsom ethylendiamin, monoethanolamin eller diethanolamin.

15 Omdannelsen af en basisk forbindelse med formlen I til et farmaceutisk acceptabelt salt kan udføres ved behandling med en egnet syre på en i og for sig kendt måde. Egnede salte er sådanne, der ikke blot er afledt af uorganiske syrer, fx hydrochlorider, hydrobromider, phosphater eller sulfater, men også af organiske syrer, fx acetater,  
 20 citrater, fumarater, tartrater, maleater, methansulfonater eller p-toluensulfonater.

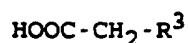
Udgangsmaterialerne med formlen II kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med den almene formel

25



VI

med en forbindelse med den almene formel

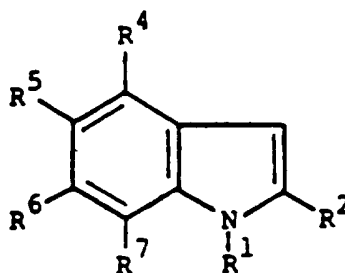


VII

hvor  $R^1$  til  $R^7$  har den ovenfor anførte betydning,  
 og, om ønsket, funktionel modificering af en reaktiv substituent til  
 stede i en vundet forbindelse med formlen II, på samme måde som  
 tidligere beskrevet i forbindelse med den funktionelle modificering  
 5 af en reaktiv substituent til stede i en forbindelse med formlen I.

Omsætningen af en forbindelse med formlen VI med en forbindelse med  
 formlen VII udføres fortrinsvis i nærværelse af et syrebindende  
 middel, hensigtsmæssigt en tertiær amin såsom en trialkylamin (fx  
 triethylamin eller diisopropylethylamin), og i et inert organisk  
 10 opløsningsmiddel såsom et halogeneret alifatisk carbonhydrid.

Forbindelserne med formlen VI kan fremstilles ved omsætning af en  
 forbindelse med den almene formel



VIII

15

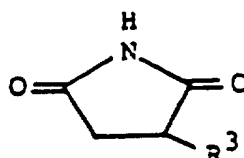
hvor  $R^1$  til  $R^7$  har den ovenfor anførte betydning,  
 med oxalylchlorid, hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsnings-  
 middel såsom et halogeneret alifatisk carbonhydrid, ved en temperatur  
 fra ca.  $0^\circ\text{C}$  til opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur. Den  
 20 resulterende forbindelse med formlen VI kan omsættes in situ med  
 forbindelsen med formlen VII eller kan isoleres og oprenset forud for  
 omsætningen med forbindelsen med formlen VII.

Som nævnt tidligere kan forbindelserne med formlen III hensigts-  
 mæssigt fremstilles ud fra indol eller en hensigtsmæssigt sub-  
 25 stitueret indol, dvs. ud fra en forbindelse med formlen VIII, hvor  
 $R^1$  betegner hydrogen, og et egnet alkylmagnesiumhalogenid såsom  
 methylmagnesiumbromid eller -iodid på en i og for sig kendt måde, fx  
 ved behandling af en opløsning af forbindelsen med formlen VIII i et



inert organisk opløsningsmiddel såsom et aromatisk carbonhydrid med en etherisk opløsning af alkylmagnesiumhalogenidet ved ca. stuetemperatur.

Forbindelserne med formlen IV, hvor  $R^8$  har den samme betydning som  $R^3$  i nærværende beskrivelse og krav, kan fremstilles ved bromering af en forbindelse med den almene formel



IX

10 hvor  $R^3$  har den ovenfor anførte betydning.

Forbindelserne med formlen V (eller de med formlen IV, hvor  $R^8$  er en gruppe med den ovenfor anførte formel (i) kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med ovenstående formel III med dibrommaleimid, dvs. forbindelsen med formlen IV, hvor  $R^8$  betegner brom.

15 Bromeringen af en forbindelse med formlen IX kan hensigtsmæssigt udføres under anvendelse af brom som grundstof i nærværelse eller fravær af et inert organisk opløsningsmiddel, fx en alifatisk ether. Bromeringen udføres fortrinsvis ved en forhøjet temperatur, fx 100-120°C, når der ikke anvendes opløsningsmiddel og ved blandingens tilbagesvalingstemperatur, når der anvendes et opløsningsmiddel.

Omsætningen af en forbindelse med formlen III med dibrommaleimid kan udføres på en måde, som er analog med den tidligere beskrevne i forbindelse med udførelsesform (b) af fremgangsmåden.

25 Pyrrolerne med formlen I og de farmaceutisk acceptable salte deraf er proteinkinaseinhibitorer; de inhiberer cellulære processer, fx celleproliferation, og de kan anvendes til behandling eller forebyggelse af sygdomme, fx af inflammatoriske lidelser såsom

arthritis, immunsygdomme, i forbindelse med organtransplantationer og også i onkologi. De inhiberer infektion af celler med human immundefekt virus og er således nyttige til behandling af AIDS. De inhiberer også kontraktion af glat muskulatur og kan derfor anvendes mod kardiovaskulære og bronchopulmonære lidelser. Endvidere er de også nyttige i asthmaterapi.

Aktiviteten af den foreliggende forbindelse som protein kinase C-inhibitorer kan demonstreres ved hjælp af det in vitro assay system, der er beskrevet fx i BBRC 19 (1979) 1218.

- 10 IC<sub>50</sub>-tallene i følgende tabel betegner den koncentration af testforbindelse, som med 50% reducerer den proteinkinase-inducerede indføjelse af <sup>32</sup>P fra [γ-<sup>32</sup>P]ATP i histon.

Tabel

	Forbindelse	IC <sub>50</sub>
15	Eksempel 1	1,8 μM
	Eksempel 2	1,4 μM
	Eksempel 3	1,0 μM
	Eksempel 4	1,35 μM
20	Eksempel 5	19 μM
	Eksempel 6	0,60 μM
	Eksempel 7	13 μM
	Eksempel 8	0,85 μM
	Eksempel 9	18 μM
25	Eksempel 10	0,16 μM
	Eksempel 11	180 μM
	Eksempel 12	9 μM
	Eksempel 13	15 μM
	Eksempel 14	0,36 μM
30	Eksempel 16	0,52 μM

	Eksempel 17	0,66 $\mu\text{M}$
	Eksempel 18	1,8 $\mu\text{M}$
	Eksempel 19	0,25 $\mu\text{M}$
	Eksempel 20	14 $\mu\text{M}$
5	Eksempel 21	0,16 $\mu\text{M}$
	Eksempel 22	0,5 $\mu\text{M}$
	Eksempel 24	0,25 $\mu\text{M}$
	Eksempel 25	0,34 $\mu\text{M}$
	Eksempel 26	0,07 $\mu\text{M}$
10	Eksempel 29a	0,1 $\mu\text{M}$
	Eksempel 30a	0,4 $\mu\text{M}$
	Eksempel 30c	0,44 $\mu\text{M}$
	Eksempel 30g	0,15 $\mu\text{M}$
	Eksempel 32a	0,24 $\mu\text{M}$
15	Eksempel 32c	0,17 $\mu\text{M}$
	Eksempel 32d	0,13 $\mu\text{M}$
	Eksempel 33	0,13 $\mu\text{M}$
	Eksempel 35a	0,29 $\mu\text{M}$
	Eksempel 35b	0,43 $\mu\text{M}$
20	Eksempel 36a	0,25 $\mu\text{M}$
	Eksempel 37f	0,25 $\mu\text{M}$
	Eksempel 37g	0,22 $\mu\text{M}$
	Eksempel 41b	0,26 $\mu\text{M}$
	Eksempel 48	0,008 $\mu\text{M}$
25	Eksempel 49	0,11 $\mu\text{M}$
	Eksempel 50	0,03 $\mu\text{M}$
	Eksempel 51	0,085 $\mu\text{M}$
	Eksempel 52	0,072 $\mu\text{M}$
	Eksempel 53	0,02 $\mu\text{M}$

	Eksempel 56	0,023 $\mu\text{M}$
	Eksempel 57	0,068 $\mu\text{M}$
	Eksempel 58	0,23 $\mu\text{M}$
	Eksempel 59	0,33 $\mu\text{M}$
5	Eksempel 62	0,15 $\mu\text{M}$
	Eksempel 63	0,032 $\mu\text{M}$
	Eksempel 65	0,17 $\mu\text{M}$
	Eksempel 66	0,28 $\mu\text{M}$
	Eksempel 70	0,36 $\mu\text{M}$
10	Eksempel 71	0,066 $\mu\text{M}$
	Eksempel 72	0,03 $\mu\text{M}$
	Eksempel 73	0,12 $\mu\text{M}$
	Eksempel 74	0,082 $\mu\text{M}$
	Eksempel 75	0,025 $\mu\text{M}$
15	Eksempel 76	0,19 $\mu\text{M}$
	Eksempel 78	0,23 $\mu\text{M}$
	Eksempel 79	0,13 $\mu\text{M}$
	Eksempel 80	0,045 $\mu\text{M}$
	Eksempel 81	0,09 $\mu\text{M}$
20	Eksempel 82	0,03 $\mu\text{M}$
	Eksempel 83	0,29 $\mu\text{M}$
	Eksempel 84a	0,04 $\mu\text{M}$
	Eksempel 84b	0,04 $\mu\text{M}$
	Eksempel 84c	0,07 $\mu\text{M}$
25	Eksempel 85	0,16 $\mu\text{M}$
	Eksempel 89	0,01 $\mu\text{M}$
	Eksempel 90a	0,042 $\mu\text{M}$
	Eksempel 90b	0,06 $\mu\text{M}$

	Eksempel 90c	0,14 $\mu\text{M}$
	Eksempel 91	0,15 $\mu\text{M}$
	Eksempel 92	0,26 $\mu\text{M}$
	Eksempel 93	0,1 $\mu\text{M}$
5	Eksempel 94	0,17 $\mu\text{M}$
	Eksempel 95	0,068 $\mu\text{M}$
	Eksempel 98	0,18 $\mu\text{M}$
	Eksempel 99	0,44 $\mu\text{M}$
	Eksempel 101	0,34 $\mu\text{M}$

10

-----

Pyrrrolerne med formlen I og de tidligere nævnte salte deraf kan anvendes som medikamenter, fx i form af farmaceutiske præparater, som kan administreres oralt, fx i form af tabletter, overtrukne tabletter, dragéer, hård eller bløde gelatinekapsler, opløsninger, emulsioner eller suspensioner. De også kan administreres rektalt (fx i form af suppositorier) eller parenteralt (fx i form af injektionsopløsninger).

Til fremstilling af farmaceutiske præparater kan disse forbindelser formuleres med terapeutisk inerte, uorganiske eller organiske bærere. Lactose, majsstivelse eller derivater deraf, talkum, stearinsyre eller salte deraf kan anvendes som sådanne bærere for tabletter, overtrukne tabletter, dragéer og hårde gelatinekapsler. Egnede bærere for bløde gelatinekapsler er vegetabiliske olier, voksarter, fedtstoffer, halvfaste eller flydende polyoler. Afhængigt af den aktive substans egenskaber er bærere imidlertid sædvanligvis ikke nødvendige i tilfælde af bløde gelatinekapsler. Egnede bærere til fremstilling af opløsninger og sirupper er vand, polyoler, saccharose, invertsukker og glucose. Egnede bærere for injektionsopløsninger er vand, alkoholer, polyoler, glycerin og vegetabiliske olier. Egnede bærere for suppositorier er naturlige eller hærkede olier, voksarter, fedtstoffer og halvfaste polyoler.

De farmaceutiske præparater kan også indeholde konserveringsmidler, solubiliseringmidler, stabiliseringsmidler, befugtningsmidler,

emulgeringsmidler, sødemidler, farvegivende midler, smagsgivende midler, salte til ændring af det osmotiske tryk, puffere, overtræksmidler eller antioxidanter. De kan også indeholde yderligere andre terapeutisk værdifulde substanser.

5 Som nævnt ovenfor kan pyrrolerne med formlen I og de tidligere nævnte salte deraf anvendes til behandling eller forebyggelse af sygdomme, især af inflammatoriske, immunologiske, bronchopulmonære og kardiovaskulære lidelser. Doseringen kan variere inden for vide grænser og vil naturligvis blive tilpasset til det individuelle behov  
10 i hvert enkelt tilfælde. Sædvanligvis er i tilfælde af oral administration til voksne en daglig dosis på ca. 5 til 500 mg egnet, skønt den øvre grænse kan overskrides, når dette findes at være hensigtsmæssigt. Den daglige dosis kan administreres som en enkelt dosis eller i opdeltede doser.

15 Følgende eksempler illustrerer den foreliggende opfindelse:

#### EKSEMPEL 1

0,4 g 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-5-nitro-3-indolyl)furan-2,5-dion blev behandlet med 3 ml DMF og 20 ml 33%'s vandig ammoniak og opvarmet ved 140°C i 3,5 timer. Den afkølede blanding blev filtreret,  
20 og remanensen blev vasket med vand og tørret til opnåelse af 0,29 g 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-5-nitro-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 282-284°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

0,7 g 1-methyl-5-nitroindol-3-glyoxylylchlorid i 20 ml dichlormethan  
25 blev behandlet med 0,85 ml triethylamin og 0,5 g 1-methylindol-3-yl-eddikesyre. Blandingen lodes henstå ved stuetemperatur i 16 timer, og blev derefter koncentreret. Remanensen blev kromatograferet på silicagel med 50%'s ethylacetat i petroleumsether til opnåelse af 0,42 g furandion, smp. 220-221°C.

## EKSEMPEL 2

56 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-naphthyl)furan-2,5-dion blev behandlet med 5 ml DMF og 5 ml 33%'s vandig ammoniak, og blandingen blev opvarmet ved 130°C i 5 timer. Det dannede bundfald blev  
5 frafiltreret, vasket med vand og tørret til opnåelse af 53 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-naphthyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 258-260°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

Til 1,1 g 1-methylindol-3-glyoxylylchlorid i 30 ml dichlormethan blev sat 1,65 ml triethylamin efterfulgt af en opløsning af 0,93 g 1-  
10 naphthyleddikesyre i 20 ml dichlormethan. Efter omrøring i 16 timer blev blandingen koncentreret, og remanensen blev oprenset på silicagel med dichlormethan til opnåelse af 295 mg furandion, smp. 217-219°C.

## EKSEMPEL 3

15 0,30 g 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-methylphenyl)furan-2,5-dion blev behandlet med 8 ml DMF og 60 ml 33%'s vandig ammoniak og opvarmet ved 150°C i 5 timer og lodes derefter køle af. Det dannede bundfald blev frafiltreret, vasket med vand og tørret til opnåelse af 162 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-methylphenyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 243°C.

20 Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

1,5 g 1-methylindol-3-glyoxylylchlorid i 30 ml dichlormethan ved 0°C blev behandlet med 2,17 ml triethylamin og 1,02 g 3-methylphenyleddikesyre. Blandingens lodes varme op til stuetemperatur og blev omrørt natten over. Silica blev tilsat og opløsningsmidlet blev afdampet.  
25 Silicaet og de adsorberede produkter blev oprenset på silicagel med 20%'s ethylacetat i petroleumsether til opnåelse af 307 mg furandion, smp. 158-160°C.

## EKSEMPEL 4

160 mg 3-(1-benzothiophen-3-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion blev behandlet med 2 ml DMF og 20 ml 33%'s vandig ammoniak, og blandingen blev opvarmet ved 140°C i 5 timer. Den afkølede blanding blev filtreret, og remanensen blev vasket med vand og tørret. Det faste stof blev oprenset på silicagel med 50%'s ethylacetat i petroleumsether til opnåelse af 20 mg 3-(1-benzothiophen-3-yl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 250-255°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

10 1,0 g 1-methylindol-3-glyoxylylchlorid i 20 ml dichlormethan blev behandlet med 1,6 ml triethylamin og en opløsning af 0,87 g 1-benzothiophen-3-yl-eddikesyre i dichlormethan. Efter at have stået ved stuetemperatur i 16 timer blev blandingen koncentreret, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 50%'s ethylacetat i hexan til opnåelse af 0,33 g furandion, smp. 165°C.

## EKSEMPEL 5

0,28 g 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-thienyl)furan-2,5-dion blev behandlet med 10 ml DMF og 40 ml 33%'s vandig ammoniak. Blanding blev opvarmet ved 140°C i 4 timer. Den afkølede opløsning blev holdt i 150 ml vand, og det resulterende bundfald blev frafiltreret og tørret til opnåelse af 0,15 g 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-thienyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 211-212°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

1,1 g 1-methylindol-3-glyoxylylchlorid i 10 ml dichlormethan blev behandlet med 1,65 ml triethylamin og en opløsning af 0,71 g 3-thiopheneddikesyre i dichlormethan. Efter omrøring ved stuetemperatur i 2 timer blandingen blev koncentreret, og remanensen blev oprenset på silicagel med dichlormethan til opnåelse af 0,42 g furandion, smp. 162-164°C.



## EKSEMPEL 6

0,17 g 3-(5-amino-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion blev behandlet med 4 ml DMF og 30 ml 33%'s vandig ammoniak, og blandingen blev opvarmet ved 140°C i 4 timer. Den afkølede opløsning blev filtreret, og remanensen blev vasket med vand til opnåelse af 0,08 g 3-(5-amino-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 254-256°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

0,2 g 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-5-nitro-3-indolyl)furan-2,5-dion i 50 ml THF blev hydrogenet over 0,2 g 10%'s Pd/C i 23 timer. Blandingen blev filtreret, og opløsningsmidlet blev afdampet til opnåelse af 0,17 g furandion, smp. 130-134°C.

## EKSEMPEL 7

0,050 g af produktet fra eksempel 6 blev behandlet med 10 ml eddikesyreanhydrid ved stuetemperatur i 1 time. Det overskydende eddikesyreanhydrid blev afdampet til opnåelse af 0,039 g 3-(5-acetamido-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 276-279°C.

## EKSEMPEL 8

0,058 g 3-(5-hydroxy-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion blev behandlet med 1,5 ml DMF og 20 ml 33%'s vandig ammoniak, og blandingen blev opvarmet ved 140°C i 3 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet fra den afkølede opløsning, og remanensen blev tritureret med vand. Det resulterende faste stof blev filtreret og tørret til opnåelse af 0,018 g 3-(5-hydroxy-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 284-287°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

7,85 g 5-methoxy-1-methylindol-3-glyoxylylchlorid i 100 ml dichlormethan blev behandlet med 10,8 ml triethylamin efterfulgt af 5,86 g 1-methylindol-3-yl-eddikesyre. Efter 16 timer blev blandingen koncentreret og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 1%'s methanol i dichlormethan.

0,10 g af det vundne 3-(5-methoxy-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion (smp. 234-237°C) blev behandlet med 3 ml pyridin og 0,40 g pyridin-hydrochlorid, og blandingen blev opvarmet ved 220°C i 3 timer. Blandingen blev fordelt mellem dichlormethan og vand, og den organiske fase blev vasket med vand og derefter med 0,5M saltsyre. Den organiske fase blev tørret og koncentreret. Remanensen blev kromatograferet på silicagel med 1%'s methanol i dichlormethan. Der blev vundet 0,058 g furandion, smp. 128-132°C.

#### EKSEMPEL 9

15 En opløsning af 800 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-2-pyrrolyl)furan-2,5-dion i 6 ml DMF og 50 ml 33%'s vandig ammoniak blev opvarmet til 130°C i 3 timer. Bundfaldet blev frafiltreret og tørret til opnåelse af 400 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-2-pyrrolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 248-250°C.

20 Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

Til 6,4 g 1-methylindol-3-glyoxylylchlorid i 120 ml dichlormethan og 8,0 ml triethylamin blev sat 4,0 g 1-methylpyrrol-2-eddikesyre under nitrogenatmosfære. Efter omrøring i 16 timer blev opløsningsmidlet afdampet. Remanensen blev oprenset på silicagel med ethylacetat/petroleumsether (1:2) til opnåelse af 800 mg af furandionen, smp. 163-165°C.

## EKSEMPEL 10

1,4 ml acetaldehyd-dimethylacetal og 10 mg p-toluensulfonsyre blev sat til en opløsning af 250 mg 3,4-bis(3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion i 40 ml chloroform. Den resulterende blanding blev opvarmet til  
5 tilbagesvaling i 18 timer under nitrogenatmosfære. Den vundne opløsning blev inddampet, og remanensen blev oprenset på silicagel med ethylacetat/petroleumsether (1:2). Omkrystallisation af chloroform/hexan gav 165 mg 3,4-bis[1-(1-methoxyethyl)-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 222-224°C.

## 10 EKSEMPEL 11

220 mg thiophenol og 1 dråbe koncentreret saltsyre blev sat til en opløsning af 150 mg af produktet fra eksempel 10 i 40 ml dichlormethan. Opløsningen blev omrørt under nitrogenatmosfære i 2 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev omkrystalliseret  
15 af diethylether/hexan til opnåelse af 190 mg 3,4-bis[1-(1-phenylthioethyl)-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 102-105°C.

## EKSEMPEL 12

En opløsning af 4,12 g 2-methylindol i 75 ml benzen blev behandlet med 9,2 ml af en 3M opløsning af methylmagnesiumiodid i diethylether,  
20 og den resulterende opløsning blev omrørt under nitrogenatmosfære i 0,5 time. 2,0 g dibrommaleimid blev tilsat, og blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 14 timer. Den afkølede blanding blev inddampet, opløst i 200 ml dichlormethan og gjort sur med 100 ml 2M saltsyre. Den organiske fase blev skilt fra, vasket med 100 ml vand,  
25 tørret og inddampet. Remanensen blev tritureret med dichlormethan, og det vundne faste stof blev omkrystalliseret af acetone/vand til opnåelse af 1,1 g 3,4-bis(2-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 311-313°C.

## EKSEMPEL 13

20 ml af en 1M opløsning af LiAlH i diethylether blev sat til en opløsning af 1,0 g 3,4-bis(3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion i 140 ml THF. Blandingen blev omrørt i 18 timer under nitrogenatmosfære.

5 Blandingen blev afkølet til 0°C, standset ved overhældning med 50 ml vand ("quenching"), derefter gjort sur til pH 2 med 2M saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. De organiske ekstrakter blev vasket med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørret og inddampet. Remanensen blev oprenset på silicagel med 5-10% methanol i

10 dichlormethan. Det først eluerede produkt blev tritureret med ethylacetat/hexan til opnåelse af 175 mg 3,4-bis(3-indolyl)-3-pyrrolin-2-on, smp. 290-293°C (sønderdeling). Det andet eluerede produkt blev udkrystalliseret fra ethylacetat/chloroform til opnåelse af 490 mg 5-hydroxy-3,4-bis(3-indolyl)-3-pyrrolin-2-on, smp. over

15 250°C (sønderdeling).

Pyrroldion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

En opløsning af 18,72 g indol i 240 ml benzen blev behandlet med 48 ml af en 3M opløsning af methylmagnesiumiodid i diethylether og omrørt under nitrogenatmosfære for 0,5 time. 10,2 g dibrommaleimid

20 blev tilsat, og blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 65 timer, afkølet og derefter inddampet. Remanensen blev fordelt mellem dichlormethan og 2M saltsyre, og det uopløselige materiale blev frafiltreret. Dichlormethanekstrakten blev skilt fra og tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet. Produktet blev oprenset på silicagel

25 med ethylacetat/petroleumsether til opnåelse af 6,0 g af pyrroldion-en, smp. 252-253°C efter udfældning fra methanol/vand.

## EKSEMPEL 14

820 mg Lawesson's reagens blev sat til en opløsning af 330 mg 3,4-bis(3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion i 50 ml dimethoxyethan, og

30 blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 1 time. 410 mg Lawesson's reagens blev derefter tilsat, og blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i yderligere 1 time. Opløsningsmidlet blev

afdampet, og remanensen blev oprenset på silicagel med ethylacetat/hexan (1:4). Omkrystallisation af diethylether/hexan gav 30 mg 5-thioxo-3,4-bis(3-indolyl)-3-pyrrolin-2-on, smp. 254-257°C.

## EKSEMPEL 15

5 260 mg af en 60%'s dispersion af natriumhydrid i mineralolie blev sat til en opløsning af 295 mg benzimidazol i 10 ml DMF, og blandingen blev omrørt under nitrogenatmosfære i 0,5 time. 582 mg 3-brom-4-(3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion blev tilsat, og blandingen blev opvarmet til 50°C i 18 timer. En opløsning af 767 mg benzimidazol og 260 mg  
10 natriumhydrid i 10 ml DMF blev tilsat og blandingen blev opvarmet til 90°C i 18 timer under nitrogenatmosfære. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev fordelt mellem dichlormethan og 2M saltsyre. Bundfaldet blev oprenset på silicagel med ethylacetat/petroleumsether. Omkrystallisation af ethylacetat gav 25 mg 3-(1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 310-320°C.  
15

Pyrroldion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

En opløsning af 2,34 g indol i 25 ml benzen blev behandlet med 13,4 ml af en 3M opløsning af methylmagnesiumbromid i diethylether. Opløsningen blev omrørt under nitrogenatmosfære i 0,5 time og blev  
20 derefter sat til en opløsning af 5,12 g dibrommaleimid i 75 ml benzen. Blandingens blev omrørt i 16 timer og indampet, og remanensen blev fordelt mellem dichlormethan og 2M saltsyre. Bundfaldet blev frafiltreret og tritureret med diethylether til opnåelse af 1,8 g af den ønskede materiale, smp. 204-205°C, efter omkrystallisation af  
25 ethylacetat/petroleumsether.

## EKSEMPEL 16

En opløsning af 804 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-methyl-2-(methylthio)-3-indolyl]furan-2,5-dion i 12 ml DMF og 50 ml 33%'s vandig ammoniak blev opvarmet til 130°C i 2 timer. Produktet blev  
30 frafiltreret og tørret til opnåelse af 675 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-

4-[1-methyl-2-(methylthio)-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 281-283°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

1,40 g oxalylchlorid blev sat til en opløsning af 1,77 g 1-methyl-2-  
5 methylthioindol i 45 ml dichlormethan ved 0°C. Opløsningen lodes  
varme op til stuetemperatur, og opløsningsmidlet blev afdampet. Til  
en opløsning af produktet i dichlormethan blev sat 2,02 g triethyl-  
amin og 1,89 g 1-methylindol-3-yl-eddikesyre under nitrogenatmosfære.  
Efter omrøring i 18 timer blev opløsningsmidlet afdampet. Remanensen  
10 blev oprenset på silicagel med ethylacetat/hexan til opnåelse af  
1,32 g af furan-2,5-dionen, smp. 230-232°C, efter omkrystallisation  
af dichlormethan/hexan.

#### EKSEMPEL 17

270 mg m-chlorperbenzoesyre blev sat til en omrørt opløsning af  
15 500 mg af produktet fra eksempel 16 i 250 ml dichlormethan ved 0°C.  
Opløsningen blev omrørt ved 0°C i 1 time og derefter vasket med en  
mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og vand. Opløsningen blev  
tørret. Remanensen blev tritureret med methanol til opnåelse af  
505 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-methyl-2-(methylsulfinyl)-3-  
20 indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 300°C.

#### EKSEMPEL 18

En opløsning af 4,9 g indol i 50 ml benzen blev behandlet med 19 ml  
af en 3M opløsning af methylmagnesiumiodid i diethylether og omrørt  
under nitrogenatmosfære i 15 minutter. 3,5 g 3-brom-4-phenyl-1H-  
25 pyrrol-2,5-dion blev tilsat og blandingen blev omrørt i 18 timer.  
Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev opløst i 250 ml  
dichlormethan og 50 ml 2M saltsyre. De organiske ekstrakter blev  
vasket med vand, tørret og inddampet. Remanensen blev oprenset på  
silicagel med ethylacetat/petroleumsether. Triturering med dichlor-

methan og omkrystallisation af methanol gav 1,40 g 3-(3-indolyl)-4-phenyl-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 256°C.

Pyrroldion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

5,0 g phenylsuccinimid blev opvarmet til 100°C, og 3,1 ml brom blev  
5 tilsat dråbevis. Temperaturen blev derefter øget til 120°C i 15  
minutter. Efter afkøling blev 25 vand ml tilsat, og blandingen blev  
omrørt i 10 minutter før produktet blev frafiltreret. Omkrystallisa-  
tion af ethanol/vand gav 3,55 g af det ønskede produkt, smp. 181°C.

#### EKSEMPEL 19

10 Til en suspension af 105 mg indol i 20 ml benzen blev sat 0,6 ml af  
en 3M opløsning af methylmagnesiumbromid i diethylether under  
nitrogenatmosfære. Blandingen blev omrørt i 0,5 time. 100 mg 3-brom-  
4-(5-methoxy-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion blev tilsat, og blandingen  
blev opvarmet til tilbagesvaling i 5 dage. Efter afkøling blev  
15 remanensen fordelt mellem dichlormethan og 2M saltsyre. De organiske  
ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet. Remanensen blev  
oprenset på silicagel med 1%'s methanol i dichlormethan og derefter  
med 50%'s methanol/0,1%'s trifluoreddikesyre/vand på Spherisorb til  
opnåelse af 3 mg 3-(3-indolyl)-4-(5-methoxy-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-  
20 dion, smp. 280°C.

3-Brom-4-(5-methoxy-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-pyrroldion-udgangs-  
materialet blev fremstillet som følger:

4,0 ml af en 3M opløsning af methylmagnesiumbromid i diethylether  
blev sat til en opløsning af 2,00 g 5-methoxyindol i 25 ml benzen  
25 under nitrogenatmosfære. Den resulterende opløsning blev omrørt i  
0,5 time. Efter tilsætning af 0,87 g dibrommaleimid blev blandingen  
opvarmet til tilbagesvaling i 24 timer. Efter afkøling blev  
opløsningsmidlet afdampet, og remanensen blev fordelt mellem  
dichlormethan og 2M saltsyre. De organiske ekstrakter blev vasket med  
30 vand, tørret og inddampet. Remanensen blev oprenset på silicagel med  
5%'s methanol i dichlormethan, 2%'s methanol i dichlormethan og

ethylacetat/petroleumsether (1:2) til opnåelse af 100 mg af pyrroldionen, smp. 225°C (sønderdeling).

## EKSEMPEL 20

1,4 ml af en 3M opløsning af methylmagnesiumiodid i diethylether blev  
5 sat til en opløsning af 360 mg indol i 20 ml benzen under nitrogenat-  
mosfære. Efter omrøring ved stuetemperatur i 10 minutter blev 300 mg  
blev 3-brom-4-(4-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2,5-dion tilsat, og den  
resulterende blanding blev opvarmet til tilbagesvaling i 4 dage.  
Efter afkøling blev opløsningen inddampet, og remanensen blev  
10 fordelt mellem dichlormethan og 2M saltsyre. Den organiske fase blev  
vasket med vand, tørret og inddampet. Remanensen blev oprenset på  
silicagel med dichlormethan og 1%'s methanol i dichlormethan og  
derefter med 20%'s methanol/vand på Hypersil til opnåelse af 3 mg 3-  
(3-indolyl)-4-(4-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 125°C  
15 (sønderdeling).

Pyrroldion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

Til en opløsning af 2,33 g p-nitrophenylsuccinimid i 150 ml  
diethylether blev sat 1,2 ml brom. Opløsningen blev opvarmet til  
tilbagesvaling i 4 dage med yderligere tilsætning af 1,2 ml brom  
20 efter den første dag og igen efter den anden dag. Efter afkøling blev  
blandingen vasket med mættet natriumthiosulfat og med vand, tørret og  
inddampet. Remanensen blev oprenset på silicagel med diethylether/pe-  
troleumsether. Omkrystallisation af toluen gav 350 mg af pyrroldi-  
onen, smp. 165°C.

## 25 EKSEMPEL 21

En opløsning af 200 mg 3-[1-(3-acetoxypropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-  
3-indolyl)furan-2,5-dion i 1 ml DMF og 2 ml 33%'s vandig ammoniak  
blev opvarmet til 100°C i 2 timer. 50 ml vand blev tilsat, og det  
resulterende faste stof blev frafiltreret, tørret og omkrystalliseret



af ethylacetat til opnåelse af 85 mg 3-[1-(3-hydroxypropyl)-3-indoly]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 185-187°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

367 µl oxalychlorid blev sat til en opløsning af 868 mg 1-(3-acetoxypropyl)indol i 10 ml dichlormethan ved 0°C. Opløsningen blev omrørt i 3 timer, og opløsningsmidlet blev derefter afdampet. Remanensen blev opløst i dichlormethan og triethylamin, og 756 mg 1-methylindol-3-yl-eddikesyre blev tilsat under nitrogenatmosfære. Efter omrøring i 18 timer blev opløsningsmidlet afdampet, og remanensen blev oprenset på silicagel med ethylacetat/petroleums-ether. Omkrystallisation af ethylacetat/hexan gav 290 mg af furandionen, smp. 94-96°C.

#### EKSEMPEL 22

En opløsning af 200 mg 3-[1-(2-methoxycarbonylethyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion i 1 ml DMF og 2 ml 33%'s vandig ammoniak blev opvarmet til 100°C i 0,75 time. 30 ml ethylacetat blev sat til den afkølede opløsning, og den organiske fase blev skilt fra og vasket med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning. Den organiske fase blev tørret, og opløsningsmidlet blev afdampet. Omkrystallisation af ethylacetat/petroleums-ether gav 40 mg 3-[1-(2-carbamoyl-ethyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 243-247°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

En opløsning af 622 µl oxalychlorid og 1,5 g 1-[2-methoxycarbonyl)ethyl]indol i 20 ml dichlormethan blev omrørt ved 0°C i 10 minutter og derefter ved stuetemperatur i 2 timer, hvorefter opløsningsmidlet blev afdampet. Remanensen blev opløst i dichlormethan, og 2,03 ml triethylamin og 1,4 g 1-methylindol-3-yl-eddikesyre blev tilsat under nitrogenatmosfære. Efter omrøring i 18 timer blev opløsningsmidlet afdampet, og remanensen blev oprenset på silicagel med dichlormethan og derefter med ethylacetat/petroleums-

ether. Omkrystallisation af ethylacetat/petroleumsether gav 590 mg af furandionen, smp. 150-152°C.

## EKSEMPEL 23

En opløsning af 150 mg 3-[1-(2-carboxyethyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-  
5 3-indolyl)furan-2,5-dion i 1 ml DMF og 2 ml 33%'s vandig ammoniak  
blev opvarmet til 100°C i 1 time. Den afkølede opløsning blev  
inddampet, og remanensen blev krystalliseret fra ethylacetat/petrol-  
eumsether til opnåelse af 90 mg 3-[1-(2-carboxyethyl)-3-indolyl]-4-  
(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 256-258°C.

10 Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

En opløsning af 200 mg 3-[1-(2-methoxycarbonylethyl)-3-indolyl]-4-(1-  
methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion i 4 ml ethanol blev opvarmet til  
tilbagesvaling i 1 time med 180 mg KOH. Opløsningsmidlet blev  
afdampet, og remanensen blev gjort sur med 2M saltsyre og ekstraheret  
15 med dichlormethan. Den organiske fase blev skilt fra, tørret og  
inddampet. Remanensen blev tritureret med ethylacetat til opnåelse  
af 170 mg af furandionen, smp. 222-224°C.

## EKSEMPEL 24

En opløsning af 40 mg af produktet fra eksempel 23 i 5 ml methanol  
20 blev opvarmet til tilbagesvaling i 4 timer med 10 mg p-toluensulfon-  
syre. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev krystalli-  
seret fra ethylacetat til opnåelse af 25 mg 3-[1-[methoxycarbonyl-  
ethyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
209-211°C.

25 EKSEMPEL 25

En opløsning af 2,50 g 3-[1-(3-azidopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-  
indolyl)furan-2,5-dion i 13 ml DMF og 18 ml 33%'s vandig ammoniak

blev opvarmet til 140°C i 4 timer. Produktet blev filtreret fra den afkølede blanding til opnåelse af 2,27 g 3-[1-(3-azidopropyl)-3-indoly]l-4-(1-methyl-3-indoly]l)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 222-224°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

- 5 a) til en opløsning af 23,4 g indol i 200 ml DMF, afkølet til 10°C, blev sat 22,4 g kaliumhydroxid og 101 g 1,3-dibrompropan. Blandingen blev omrørt under nitrogenatmosfære i 3 dage. Det dannede faste stof blev frafiltreret, og filtratet blev inddampet. Remanensen blev kromatograferet på silicagel med 5%'s diethylether i petroleumsether
- 10 til opnåelse af 14,7 g 1-(3-brompropyl)indol.
- b) 4,2 ml oxalylchlorid blev sat til en opløsning af 11,75 g 1-(3-brompropyl)indol i 125 ml dichlormethan ved 0°C. Opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer, og opløsningsmidlet blev derefter afdampet. Remanensen blev opløst i dichlormethan og
- 15 behandlet med 17,4 ml diisopropylethylamin og 9,45 g 1-methylindol-3-yl-eddikesyre under nitrogenatmosfære. Efter omrøring i 3 dage blev opløsningsmidlet afdampet, og remanensen blev oprenset på silicagel med dichlormethan. Omkrystallisation af ethylacetat/petroleumsether gav 5,09 g 3-[1-(3-brompropyl)-3-indoly]l-4-(1-methyl-3-indoly]l)-2,5-
- 20 dion, smp. 168-170°C.
- c) en opløsning af 2,8 g af produktet fra b) i 50 ml DMF blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer og derefter ved 60°C i 2 timer med 1,25 g natriumazid. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev fordelt mellem dichlormethan og vand. Den organiske fase blev
- 25 vasket med vand, tørret og inddampet. Krystallisation fra ethylacetat gav 2,5 g af den ønskede furandion, smp. 154-156°C.

#### EKSEMPEL 26

- a) En opløsning af 1,9 g af produktet fra eksempel 25 i 300 ml ethylacetat blev hydrogenet over 190 mg 10%'s Pd/C i 3 dage.
- 30 Opløsningen blev filtreret, og filtratet blev koncentreret ved inddampning. Det resulterende bundfald blev frafiltreret og tørret

til opnåelse af 1,57 g 3-[1-(3-aminopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 195-197°C.

b) 1,3 g af produktet fra a) blev taget op i 500 ml ethylacetat og behandlet med en mættet opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat  
5 indtil der ikke blev observeret yderligere bundfald. Blandingen blev omrørt i 2 timer og derefter filtreret til opnåelse af 1,5 g 3-[1-(3-aminopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dionhydrochlorid, smp. 215-220°C.

#### EKSEMPEL 27

10 40 mg af en 60%'s suspension af natriumhydrid i mineralolie blev sat til en opløsning af 327 mg 3,4-bis(3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion i 5 ml DMF ved 0°C under nitrogenatmosfære. Efter 0,5 time blev  
blandingen afkølet til -20°C, og 108 mg trimethylsilylchlorid blev tilsat. Blandingen lodes varme op til stuetemperatur, blev derefter  
15 afkølet til 0°C, og derefter blev yderligere 80 mg natriumhydrid sat dertil. Efter 0,5 time ved 0°C blev 116 mg propylenoxid tilsat, og  
blandingen blev omrørt natten over 5 ml vand blev tilsat, og  
blandingen blev ekstraheret med dichlormethan. Den organiske fase blev tørret og inddampet. Remanensen blev oprenset på silicagel med  
20 ethylacetat/petroleumsether. Omkrystallisation af diethylether/petroleumsether gav 30 mg 3,4-bis[1-(2-hydroxypropyl)-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 133-135°C.

#### EKSEMPEL 28

3,4-Bis(1-methoxymethyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 178-  
25 182°C, blev fremstillet på analog måde med det i eksempel 10 beskrevne.

#### EKSEMPEL 29

På analog måde som beskrevet i eksempel 11 blev fremstillet:

- 3,4-Bis[1-[1-(1-hydroxyethylthio)ethyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 191-194°C;
- 3,4-bis[1-[1-(2-mercaptoethylthio)ethyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 97-99°C; og
- 5 3,4-bis[1-[1-(carboxymethylthio)ethyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 111-114°C.

## EKSEMPEL 30

På analog måde som beskrevet i eksempel 16 blev fremstillet:

- 3,4-Bis(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 355°C;
- 10 3-(4-methoxy-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 288-290°C;
- 3-(1-methyl-5-methylthio-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 260°C;
- 3-(6-methoxy-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-15 2,5-dion, smp. 267°C;
- 3-(7-methoxy-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 255°C;
- 3,4-bis(1-benzyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 108°C; og
- 3-(5-chlor-1-methyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-20 dion med smp. 270-271°C.

## EKSEMPEL 31

3-(1-Methyl-5-methylsulfinyl-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 292°C, blev fremstillet på analog måde som beskrevet i eksempel 17.

## 25 EKSEMPEL 32

På analog måde som beskrevet i eksempel 21 blev fremstillet:

- 3- [1- (4-Hydroxybutyl) -3-indolyl] -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 185-188°C;
- 3- (1-alpha-D-glucopyranosyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 210-215°C;
- 5 3,4-bis[1- (4-hydroxybutyl-3-indolyl)] -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 192-193°C; og
- 3- [1- (5-hydroxypentyl) -3-indolyl] -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 179-181°C.

## EKSEMPEL 33

- 10 3- [1- (4-Carbamoylbutyl) -3-indolyl] -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 247-249°C, blev fremstillet på analog måde som beskrevet i eksempel 22.

## EKSEMPEL 34

På analog måde som beskrevet i eksempel 23 blev fremstillet:

- 15 3- [1- (3-Carboxypropyl) -3-indolyl] -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 238-240°C; og
- 3- [1- (4-carboxybutyl) -3-indolyl] -4- (1-methyl-3-indolyl) 1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 234-238°C.

## EKSEMPEL 35

- 20 På analog måde som beskrevet i eksempel 24 blev fremstillet:

3- [1- [3- (Methoxycarbonyl)propyl] -3-indolyl] -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 208-210°C; og

3- [1- [4- (methoxycarbonyl)butyl] -3-indolyl] -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 138-140°C.

## EKSEMPEL 36

På analog måde som beskrevet i eksempel 25 blev fremstillet:

- 3- [1- (4-Azidobutyl) -3-indolyl] -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 196-198°C; og
- 5 3- [1- (5-azidopentyl) -3-indolyl] -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 170-172°C.

## EKSEMPEL 37

På analog måde som beskrevet i eksempel 1 blev fremstillet:

- 3- (1-Benzyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion,  
10 smp. 261-262°C;
- 3- (5-methoxy-1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 240-245°C;
- 3- (5-benzyloxy-1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 215-218°C;
- 15 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-7-nitro-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 264-266°C;
- 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-6-nitro-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 285-287°C;
- 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- (1,5-dimethyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion,  
20 smp. 283-285°C;
- 3- (1,7-dimethyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. >300°C;
- 3- (6-chlor-1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 280-282°C;
- 25 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-4-nitro-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 315-316°C; og
- 3- (1,4-dimethyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 292-293°C.

## EKSEMPEL 38

På analog måde som beskrevet i eksempel 3 blev fremstillet:

- 3- (1-Methyl-3-indolyl) -4-phenyl-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 243°C  
(sønderdeling);
- 5 3- (4-methoxyphenyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
262°C;
- 3- (4-chlorphenyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
268-270°C;
- 10 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- [4- (methylthio)phenyl] -1H-pyrrol-2,5-dion,  
smp. 266-267°C;
- 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- (2-nitrophenyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
230-231°C;
- 3- (4-aminophenyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
297°C;
- 15 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- (3-nitrophenyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
248°C;
- 3- (3-chlorphenyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
224-225°C;
- 20 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- (2-methylphenyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
245-247°C;
- 3- (3-bromphenyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
219-220°C;
- 3- (2,5-dimethylphenyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion,  
smp. 262-263°C;
- 25 3- (2-chlorphenyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
238-239°C;
- 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- (2-trifluormethylphenyl) -1H-pyrrol-2,5-dion,  
smp. 237-238°C; og
- 3- (1-methyl-3-indolyl) -4- (3-trifluormethylphenyl) -1H-pyrrol-2,5-dion,  
30 smp. 187-188°C.

## EKSEMPEL 39

3- (1-Methyl-3-indolyl) -4- (2-naphthyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 289°C



(sønderdeling), blev fremstillet på analog måde som beskrevet i eksempel 2.

## EKSEMPEL 40

3- (1-Methyl-3-indolyl) -4- (2-thienyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 244-  
5 246°C, blev fremstillet på analog måde som beskrevet i eksempel 5.

## EKSEMPEL 41

På analog måde som beskrevet i eksempel 6 blev fremstillet:

3- (7-Amino-1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-  
dion, smp. >300°C;  
10 3- (6-amino-1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-  
dion, smp. 264-267°C; og  
3- (3-aminophenyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
259°C.

## EKSEMPEL 42

15 På analog måde som beskrevet i eksempel 7 blev fremstillet:

3- (7-Acetamido-1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-  
2,5-dion, smp. >300°C; og  
3- (6-acetamido-1-methyl-3-indolyl) -4- (1-methyl-3-indolyl) -1H-pyrrol-  
2,5-dion, smp. >300°C.

## 20 EKSEMPEL 43

På analog måde som beskrevet i eksempel 17 blev fremstillet:

3- (1-Methyl-3-indolyl) -4- [4- (methylsulfonyl)phenyl] -1H-pyrrol-2,5-  
dion, smp. 265°C; og

3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[4-(methylsulfinyl)phenyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 256-258°C.

**EKSEMPEL 44**

På analog måde som beskrevet i eksempel 1 blev fremstillet:

- 5 3-(1-Methyl-3-indolyl)-4-(1,2-dimethyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 305-306°C; og  
3-(1-methyl-2-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. >300°C.

**EKSEMPEL 45**

- 10 På analog måde som beskrevet i eksempel 3 blev fremstillet:

- 3-(1-Methyl-3-indolyl)-4-(2,3-dimethylphenyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 275-276°C;  
3-(3,5-dichlorphenyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 197-200°C;  
15 3-(2,3,6-trichlorphenyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 306-309°C; og  
3-(2,6-dichlorphenyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 285-286°C.

**EKSEMPEL 46**

- 20 En blanding af 163 mg 3-(1-indolyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion, 2,6 g hexamethyldisilazan, 0,6 g methanol og 50 ml toluen blev omrørt ved 40°C i 1 time og derefter ved 110°C i 1 time. Blandingen blev inddampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 10%’s methanol i dichlormethan til opnåelse af 75 mg 3-(1-indolyl)-4-  
25 (1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 235-236°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

876 mg indol-1-yl-eddikesyre i 50 ml dichlormethan blev først behandlet med 1,65 ml diisopropylethylamin og derefter med en opløsning af 1,10 g 1-methylindol-3-glyoxylylchlorid i 50 ml dichloromethan. Blandingen blev omrørt i 3 timer og derefter  
5 koncentreret. Remanensen blev kromatograferet på silicagel med dichlormethan til opnåelse af 430 mg af furandionen, smp. 164-166°C.

## EKSEMPEL 47

3-(3-Benzofuranyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 183-185°C, blev fremstillet på analog måde som beskrevet i eksempel  
10 46.

## EKSEMPEL 48

200 mg af produktet fra eksempel 26b) i 10 ml DMF blev behandlet med en opløsning af 85 mg 1,1'-thiocarbonyldiimidazol i 2 ml THF, og blandingen blev omrørt i 16 timer. Opløsningsmidlerne blev derefter  
15 afdampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 10% methanol i dichlormethan til opnåelse af 129 mg 3-[1-(3-isothiocyantopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 219-221°C.

## EKSEMPEL 49

20 En opløsning af 100 mg af produktet fra eksempel 26b) i 10 ml DMF blev behandlet med en opløsning af 40 mg 1,1'-carbonyldiimidazol i 2 ml THF. Blandingen blev omrørt i 16 timer. Opløsningsmidlerne blev afdampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med chloroform/methanol/eddikesyre/vand (60:18:2:3) til opnåelse af 90 mg  
25 3-[1-[3-(1-imidazolylcarboxamido)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 145-148°C.

## EKSEMPEL 50

En suspension af 500 mg af produktet fra eksempel 26b) i 100 ml ethanol blev sat til en blanding af 116 mg natriumcarbonat og 177 mg dimethyl-N-cyanodithioiminocarbonat. Efter 16 timer blev yderligere 5 160 mg dimethyl-N-cyanodithioiminocarbonat tilsat, og omrøring blev fortsat i 2 dage. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel først med dichlormethan og derefter med ethylacetat til opnåelse af 120 mg 3-[1-[(3-cyano-2-methylisothio- 10 reido)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 236-238°C.

## EKSEMPEL 51

En opløsning af 200 mg af produktet fra eksempel 26a) i 10 ml DMF blev behandlet med en opløsning af 83 mg 1,1-bis(methylthio)-2-nitroethylen i 10 ml acetonitril, og blandingen blev opvarmet ved 15 85°C i 3 dage. Afdampning af opløsningsmidlet og kromatografi af remanensen på silicagel med 10%'s methanol i dichlormethan gav 154 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)4-[1-[3-[[1-(methylthio)2-nitrovinyl]amino]propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 144-146°C.

## EKSEMPEL 52

20 En opløsning af 175 mg af produktet fra eksempel 49 i 10 ml DMF blev behandlet med 10 ml ethanolisk ammoniak. Blandingens blev omrørt i 3 timer, og derefter blev opløsningsmidlerne afdampet. Remanensen blev krystalliseret fra ethanol til opnåelse af et fast stof, som blev oprenset på silicagel med 1%'s til 20%'s methanol i dichlormethan til 25 opnåelse af 43 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-(3-ureidopropyl)-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 248-250°C.

## EKSEMPEL 53

En opløsning af 150 mg 3,5-dimethylpyrazol-1-carboxamidin-nitrat i 10 ml ethanol blev behandlet med 200 mg af produktet fra eksempel 26a), og blandingen blev opvarmet ved tilbagesvaling i 3 dage.

- 5 Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med dichlormethan/methanol/eddikesyre/vand (60:18:2:3) til opnåelse af 53 mg 3-[1-(3-guanidinopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-nitrat, smp. 179-181°C.

## EKSEMPEL 54

- 10 En opløsning af 0,411 g 3-[1-(3-acetoxypopyl)-3-indolyl]-4-(2-nitrophenyl)furan-2,5-dion i 50 ml chloroform blev behandlet med en blanding af 1,53 g 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan og 0,3 g methanol, og blandingen blev opvarmet ved 60°C i 1 time. Yderligere 1,53 g hexamethyldisilazan og yderligere 0,3 g methanol blev tilsat, og
- 15 opvarmningen blev fortsat natten over, hvorefter der blev tilsat yderligere 1,53 g hexamethyldisilazan og 0,3 g methanol. Blandingen blev opvarmet i yderligere 1 time. Opløsningsmidlerne blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 5% methanol i dichlormethan til opnåelse af 130 mg 3-[1-(3-acetoxypopyl)-3-indolyl]-4-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 77-
- 20 78°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

- 3,2 g oxalylchlorid blev sat til en opløsning af 5,0 g 1-(3-acetoxypopyl)indol i 100 ml dichlormethan ved 0°C. Blandingen lodes
- 25 varme op til stuetemperatur og blev omrørt i 3 time, før den blev inddampet. Det vundne faste stof blev behandlet med dichlormethan og 5,5 g triethylamin efterfulgt af 3,9 g 2-nitrophenyleddikesyre. Blandingen blev omrørt i 16 timer, og opløsningsmidlerne blev afdampet. Remanensen blev kromatograferet på silicagel med ethylacetat til opnåelse af den ønskede furandion.
- 30

## EKSEMPEL 55

En opløsning af 40 mg natriumhydroxid i 5 ml ethanol blev sat til en opløsning af 400 mg af produktet fra eksempel 54 i 10 ml ethanol. Efter omrøring i 3 timer blev opløsningsmidlet fjernet under 5 reduceret tryk, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 10%'s methanol i dichlormethan til opnåelse af 190 mg 3-[1-3-hydroxypropyl)-3-indolyl]-4-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 193-195°C.

## EKSEMPEL 56

10 En opløsning af 128 mg af produktet fra eksempel 51 i 30 ml ethanol blev behandlet med 10 ml af en mættet opløsning af ammoniak i ethanol, og blandingen blev opvarmet ved 80°C i 3 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 10%'s methanol i dichlormethan til 15 opnåelse af 39 mg 3-[1-[3-(1-amino-2-nitrovinylamino)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 206-209°C (sønderdeling).

## EKSEMPEL 57

En suspension af 100 mg af produktet fra eksempel 48 i 10 ml ethanol 20 blev behandlet med 4 ml DMF og derefter med 10 ml af en mættet opløsning af ammoniak i ethanol. Blandingen lodes henstå ved stuetemperatur i 1 time, og opløsningsmidlet blev derefter afdampet. Remanensen blev krystalliseret fra ethanol til opnåelse af 18 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-(3-thioureidopropyl)-3-indolyl]-1H-pyrrol- 25 2,5-dion, smp. 166-168°C (sønderdeling).

## EKSEMPEL 58

190 mg methansulfonsyreanhydrid blev sat til en opløsning af 399 mg af produktet fra eksempel 21 og 1 ml pyridin i 40 ml dichlormethan.

Efter 2 timer blev yderligere 40 mg methansulfonsyreanhydrid og 1 ml pyridin tilsat, og omrøring blev fortsat i 16 timer. Blandingen blev vasket med vand, tørret og inddampet. Krystallisation fra ethylacetat/hexan gav 350 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(methylsulfonyloxy)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 202-204°C.

## EKSEMPEL 59

7 mg af en 80%'s dispersion af natriumhydrid i mineralolie blev sat til en afkølet opløsning af 23 mg 2-mercaptoimidazol i 10 ml DMF. Blandingen blev omrørt i 0,5 time under afkøling. 100 mg af produktet fra eksempel 58 blev tilsat, og blandingen blev omrørt i 2 timer under afkøling. Blandingen lodes derefter varme op til stuetemperatur og blev omrørt natten over. Opløsningsmidlerne blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 10%'s methanol i dichlormethan til opnåelse af 20 mg 3-[1-[3-(2-imidazolylthio)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 130-132°C.

## EKSEMPEL 60

På analog måde som beskrevet i eksempel 59 blev ud fra 27 mg 2-mercaptothiazolin og 100 mg af produktet fra eksempel 58 vundet 18 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(2-thiazolin-2-ylthio)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 170-173°C.

## EKSEMPEL 61

På analog måde som beskrevet i eksempel 59 blev ud fra 25 mg 2-mercaptopyrimidin og 100 mg af produktet fra eksempel 58, blev vundet 45 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4[1-[3-(2-pyrimidinylthio)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 125-127°C.

## EKSEMPEL 62

Til en opløsning af natriummethoxid, fremstillet ud fra 51 mg natrium og 20 ml methanol, blev sat 315 mg 2-mercaptopyridin-N-oxid og 200 mg af produktet fra eksempel 58. Blandingen blev opvarmet ved 55°C i 16 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev tritureret med ethylacetat. Det vundne faste stof blev vasket med 2N natriumhydroxid og derefter med vand. Kromatografi på silicagel med 1% methanol i dichlormethan gav 49 mg 2-[3-[3-(1-methyl-3-indolyl-2,5-dioxo-1H-pyrrol-4-yl)-1-indolyl]propylthio]-pyridin-1-oxid, smp. 165-167°C.

## EKSEMPEL 63

100 mg af produktet fra eksempel 50 blev opvarmet med 30 ml ethanol, 2 ml DMF og 40 ml af en mættet opløsning af ammoniak i ethanol ved 100°C i 16 timer. Opløsningsmidlerne blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 1% methanol i dichlormethan til opnåelse af 10 mg 3-[1-[3-(2-cyanoguanidino)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 168-170°C.

## EKSEMPEL 64

En opløsning af 100 mg 3-[1-(3-aminopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-acetat med en ekstra ækvivalent eddikesyre i 10 ml dimethylsulfoxid (DMSO) blev behandlet med 35 mg natriumhydrogencarbonat og 36 mg 2-chlor-3-nitropyridin. Blandingen blev opvarmet ved 60°C i 1 time og ved 100°C i 2 timer. Opløsningen lodes køle af, vand blev tilsat, og bundfaldet blev frafiltreret og kromatograferet på silicagel med 1% til 5% methanol i dichlormethan. Produktet blev oprenset yderligere ved krystallisation fra hexan/ethylacetat til opnåelse af 60 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(3-nitro-2-pyridylamino)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 218-220°C.



## EKSEMPEL 65

På analog måde som beskrevet i eksempel 64 blev ud fra 100 mg af produktet fra eksempel 26a) og 36 mg 2-chlor-5-nitropyridin vundet 45 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(5-nitro-2-pyridylamino)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 245-247°C.

## EKSEMPEL 66

En blanding af 100 mg 3-[1-(3-aminopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-acetat med en ekstra ækvivalent eddikesyre, 75 mg 2-chlorpyrimidin og 100 mg natriumcarbonat i 100 ml DMSO blev opvarmet ved 80°C i 2 timer. 50 ml vand blev sat til den afkølede opløsning, og bundfaldet blev frafiltreret og kromatograferet på silicagel med 5%'s methanol i dichlormethan til opnåelse af 60 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(2-pyrimidinylamino)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 214-215°C.

## 15 EKSEMPEL 67

En opløsning af 560 mg af produktet fra eksempel 26a) med to ækvivalenter eddikesyre i 20 ml DMF blev behandlet med 180 mg natriumhydrogencarbonat og 300 mg methyl-4-benzyloxybenzimidathydrochlorid ved stuetemperatur i 24 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 1%'s til 10%'s methanol i dichlormethan til opnåelse af 275 mg 3-[1-[3-(4-benzyloxy- $\alpha$ -iminobenzylamino)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid, smp. 254-256°C.

Det ovenfor anvendte methyl-4-benzyloxybenzimidathydrochlorid blev fremstillet som følger:

En opløsning af 560 mg 4-benzyloxybenzonitril i 16 ml THF og 0,2 ml methanol, hvilken opløsning var afkølet til 0°C, blev mættet med hydrogenchlorid og holdt ved 4°C i 16 timer. Bundfaldet blev

fracfiltreret, vasket med diethylether og tørret til opnåelse af 357 mg methyl-4-benzyloxybenzimidathydrochlorid, smp. 179-180°C.

## EKSEMPEL 68

93 mg methansulfonsyreanhydrid blev sat til en opløsning af 0,46 mmol  
5 af produktet fra eksempel 55 i 25 ml dichlormethan 0,5 ml pyridin  
blev tilsat, og blandingen blev omrørt i 0,5 time, derefter vasket  
med vand, tørret og koncentreret. Kromatografi af remanensen på  
silicagel med 10%'s methanol i dichlormethan gav 160 mg 3-[1-[3-  
(methylsulfonyloxy)propyl]-3-indolyl]-4-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrol-  
10 2,5-dion, smp. 177-178°C.

## EKSEMPEL 69

50 mg thiourinstof blev sat til en opløsning af 150 mg af produktet  
af eksempel 68 i 15 ml ethanol, hvilken opløsning var opvarmet til  
tilbagesvaling. Blandingens blev opvarmet i 1 time, og opløsningsmid-  
15 let blev derefter afdampet. Remanensen blev kromatograferet på  
silicagel med 20%'s methanol i dichlormethan til opnåelse af 10 mg 3-  
[1-[3-(amidinothio)propyl]-3-indolyl]-4-(2-nitrophenyl)-1H-pyrrol-  
2,5-dion-methansulfonat, smp. 164-165°C.

## EKSEMPEL 70

20 150 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-phenyl-3-indolyl)furan-2,5-dion  
blev behandlet med 3 ml DMF og 10 ml 33%'s vandig ammoniak ved 80°C i  
4 timer. Blandingens blev afkølet og ekstraheret med ethylacetat.  
Ethylacetatekstrakten blev tørret og koncentreret. Remanensen blev  
krystalliseret fra ethylacetat/hexan til opnåelse af 120 mg 3-(1-  
25 methyl-3-indolyl)-4-(1-phenyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp.  
135-137°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

0,7 g oxalylchlorid blev sat til en opløsning af 1,0 g 1-phenylindol i 50 ml dichlormethan ved 0°C. Efter opvarming til stuetemperatur og omrøring i 16 timer blev opløsningsmidlet fjernet under reduceret tryk. Den vundne gummi blev behandlet med 50 ml dichlormethan, 1,4 g triethylamin og 1,0 g 1-methylindol-3-yl-eddikesyre, og blandingen blev omrørt i 4 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med ethylacetat/hexan til opnåelse af 190 mg af furandionen, smp. 94-96°C.

## EKSEMPEL 71

10 En opløsning af 50 mg af produktet fra eksempel 50 i 10 ml DMF blev behandlet med 4 ml af en 33%'s opløsning af methylamin i ethanol. Blandingen blev omrørt i 16 timer, og opløsningsmidlerne blev derefter fjernet under reduceret tryk. Remanensen blev kromatograferet på silicagel med ethylacetat til opnåelse af 46 mg 3-[1-[3-(2-  
15 cyano-3-methylguanidino)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 190-193°C.

## EKSEMPEL 72

100 mg af produktet fra eksempel 50 blev behandlet med 10 ml ethanol, 10 ml DMF og 20 ml 40%'s vandig diethylamin i 16 timer. Opløsnings-  
20 midlerne blev fjernet under reduceret tryk og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 10%'s methanol i dichlormethan til opnåelse af 53 mg 3-[1-[3-(2-cyano-3,3-dimethylguanidino)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 150-153°C.

## EKSEMPEL 73

25 En opløsning af 107 mg af produktet fra eksempel 67 i 30 ml ethanol blev behandlet med 10 mg 10%'s Pd/C og rystet under et hydrogentryk på 1 atmosfære i 16 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 1%'s til 10%'s methanol i dichlormethan. Det vundne produkt blev

oprenset ved opløsning i methanol, filtrering, koncentration af filtratet, triturering af remanensen med ethylacetat, filtrering og tørring af filterremanensen til opnåelse af 22 mg 3-[1-[3-(4-hydroxy- $\alpha$ -iminobenzylamino)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. >300°C.

## EKSEMPEL 74

150 mg af produktet fra eksempel 58 og 50 mg 2-imidazolidinthion blev opvarmet sammen ved tilbagesvaling i 24 timer i 5 ml ethanol. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 10%'s til 25%'s methanol i dichlormethan til opnåelse af 50 mg 3-[1-[3-(2-imidazolin-2-ylthio)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-methansulfonat, smp. 134-136°C.

## EKSEMPEL 75

0,5 g 3-[1-(3-aminopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-acetat, 110 mg natriumhydrogencarbonat og 242 mg 3,5-dimethyl-N<sup>2</sup>-nitro-1-pyrazol-1-carboxamidin blev sammen opvarmet ved tilbagesvaling i 25 ml ethanol i 4 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev kromatograferet på silicagel med 1%'s til 5%'s methanol i dichlormethan til opnåelse af 500 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(2-nitroguanidino)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 268-270°C (sønderdeling).

## EKSEMPEL 76

0,5 ml pyridin og 115 mg methansulfonylchlorid blev sat til en opløsning af 50 mg af produktet fra eksempel 26a) i 35 ml dichlormethan. Den resulterende opløsning blev omrørt natten over. 2 ml pyridin blev derefter tilsat, og reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 8 timer. Den afkølede reaktionsblanding blev vasket med 2M saltsyre, mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og vand. Opløsningen blev tørret og inddampet til opnåelse af et fast

stof, som blev omkrystalliseret af dichlormethan/diethylether/hexan. Der blev vundet 40 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(methylsulfonamido)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 135-138°C.

## EKSEMPEL 77

- 5 3-[1-[3-(Benzensulfonamido)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 125-128°C, blev vundet på analog måde som beskrevet i eksempel 76.

## EKSEMPEL 78

- 30 µl benzoylchlorid blev sat til en opløsning af 50 mg af produktet fra eksempel 26a) i 40 ml dichlormethan. 200 µl pyridin blev derefter tilsat, og blandingen blev omrørt i 5 timer. Blandingen blev derefter vasket med 2M saltsyre og med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørret og indampet. Krystallisation af remanensen fra ethylacetat/petroleumsether gav 45 mg 3-[1-(3-benzamidopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 138-140°C.

## EKSEMPEL 79

- 102 mg eddikesyreanhydrid blev sat til en opløsning af 50 mg af produktet fra eksempel 26a) i 40 ml dichlormethan. Den resulterende opløsning blev omrørt i 1 time. Blandingen blev vasket med 2M saltsyre og mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørret og indampet. Krystallisation af remanensen fra dichlormethan/hexan gav 45 mg 3-[1-(3-acetamidopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 132-136°C.

## EKSEMPEL 80

- 25 En blanding af 300 mg af produktet fra eksempel 58 og 2 ml af en 33%'s opløsning af dimethylamin i ethanol blev opvarmet ved 90°C i 1

time. Blandingen blev inddampet, remanensen blev opløst i 50 ml ethylacetat, opløsningen blev vasket med mættet natriumhydrogen-carbonatopløsning og behandlet med 10 ml saltsyre i ethylacetat. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev oprenset på  
 5 silicagel med dichlormethan/methanol/eddikesyre/vand (60:18:2:3). Krystallisation fra methanol/ethylacetat gav 40 mg 3-[1-(3-dimethyl-amino)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion hydrochlorid, smp. 268-270°C.

## EKSEMPEL 81

10 En blanding af 173 mg af produktet fra eksempel 58 og 2 ml af en 33%'s opløsning af trimethylamin i ethanol blev opvarmet ved 90°C i 3 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev oprenset på silicagel med dichlormethan/methanol/eddikesyre/vand (60:18:2:3). Triturering med ethylacetat gav 75 mg trimethyl-[3-[3-[3-(1-methyl-3-  
 15 indolyl)-2,5-dioxo-3-pyrrolin-4-yl]-1-indolyl]propyl]ammoniummethyl-sulfonat, smp. 180-185°C.

## EKSEMPEL 82

En opløsning af 500 mg 3-[1-[3-[(t-butoxycarbonyl)-(methyl)amino]propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion i 1 ml DMF og  
 20 2 ml 33%'s vandig ammoniak blev opvarmet til 140°C i 4 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev taget op i 30 ml ethyl-acetat. Det uopløselige materiale blev frafiltreret, og en mættet opløsning af hydrogenchlorid i ethylacetat blev sat til filtratet. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev  
 25 kromatograferet på silicagel med dichlormethan/methanol/eddikesyre/vand (60:18:2:3). Krystallisation fra methanol/ethylacetat gav 75 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(methylamino)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dionhydrochlorid, smp. 273-275°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

a) 3 g 1-(3-brompropyl)indol blev behandlet med en 33%’s opløsning af methylamin i ethanol. Den resulterende opløsning blev omrørt i 6 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev opløst i 50 ml dichlormethan og vasket med en mættet natriumhydrogencarbonat-opløsning. Den organiske fase blev tørret og inddampet til opnåelse af 2,30 g 1-(3-methylaminopropyl)indol.

b) 2,67 g di(t-butyl)dicarbonat og 1,24 g triethylamin blev sat til en opløsning af 2,3 g 1-(3-methylaminopropyl)indol i 40 ml dichlormethan ved 0°C. Efter 4 timer blev blandingen vasket med en mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, tørret og inddampet til opnåelse af 3,68 g 1-[3-[(t-butoxycarbonyl)-(methyl)amino]propyl]indol.

c) 1,14 ml oxalylchlorid blev sat til en opløsning af 3,6 g af produktet fra b) i 40 ml diethylether ved 0°C. Den resulterende opløsning blev omrørt ved 0°C i 1 time, og opløsningsmidlet blev derefter afdampet. Remanensen blev opløst i 120 ml dichlormethan og behandlet med 3,44 ml triethylamin og 2,36 g 1-methylindol-3-yl-eddikesyre. Efter omrøring ved stuetemperatur i 18 timer blev opløsningsmidlet afdampet, og remanensen blev oprenset på silicagel med ethylacetat/petroleumsether (1:2). Afdampning af opløsningsmidlerne gav 1,4 g af den ønskede furandion, smp. 73-80°C.

#### EKSEMPEL 83

75 mg methansulfonylchlorid blev sat til en opløsning af 170 mg af produktet fra eksempel 21 i 8 ml pyridin. Den resulterende opløsning blev omrørt i 4 timer, og opløsningsmidlet blev derefter afdampet. Remanensen blev oprenset på silicagel med ethylacetat/petroleumsether (1:1). Omkrystallisation af ethylacetat/hexan gav 40 mg 3-[1-(3-chlorpropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 254-256°C.

## EKSEMPEL 84

På analog måde som beskrevet i eksempel 26 blev fremstillet:

3-[1-(2-aminoethyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid, smp. 245-247°C;

5 3-[1-(4-aminobutyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid, smp. 190-192°C; og

3-[1-(5-aminopentyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 180-182°C.

## EKSEMPEL 85

10 En opløsning af 1,6 g 3-[1-(2-acetoxyethyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion i 4 ml DMF og 8 ml 33%'s vandig ammoniak blev opvarmet til 160°C i 4 timer. Bundfaldet blev frafiltreret og tørret til opnåelse af 1,04 g 3-[1-(2-hydroxyethyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 250-252°C.

15 Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

a) 11,7 g indol i 500 ml DMF blev behandlet med 4 g natriumhydrid dispergeret i mineralolie. Efter 1 time blev blandingen afkølet i et isbad, og 10 ml ethylenoxid blev tilsat. Blandingen lodes varme op til stuetemperatur og blev derefter omrørt i 2 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev behandlet med 50 ml vand og neutraliseret med 2M saltsyre. Produktet blev ekstraheret ind i dichlormethan, opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev kromatograferet med ethylacetat/petroleumsether til opnåelse af 7,6 g 1-(2-hydroxyethyl)indol.

25 b) en isafkølet opløsning af 4,6 g 1-(2-hydroxyethyl)indol i 10 ml diethylether blev behandlet med 1 ml pyridin og 4 ml eddikesyreanhydrid. Efter 2 timer blev 50 ml vand tilsat, blandingen blev ekstraheret med 100 ml dichlormethan, og dichlormethanekstrakten blev tørret. Opløsningsmidlet blev afdampet til opnåelse af 5,7 g 1-  
30 (2-acetoxyethyl)indol.



c) 2,57 ml oxalyldichlorid blev sat til en opløsning af 5,7 g 1-(2-acetoxyethyl)indol i 70 ml dichlormethan ved 0°C. Den resulterende opløsning blev omrørt i 2 timer og opløsningsmidlet blev derefter afdampet. Til remanensen, der blev opløst i 210 ml dichlormethan, 5 blev tilsat 7,7 ml triethylamin og 5,29 g 1-methylindol-3-eddikesyre under nitrogenatmosfære. Efter omrøring i 18 timer blev opløsningsmidlet afdampet, og remanensen blev oprenset på silicagel med ethylacetat/petroleumsether (1:2). Krystallisation fra ethylacetat/hexan gav 1,87 g 3-[1-(2-acetoxyethyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-10 indolyl)furan-2,5-dion, smp. 198-199°C.

## EKSEMPEL 86

200 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(4-pyridyl)furan-2,5-dion blev behandlet med 5 ml DMF og 5 ml 33% vandig ammoniak. Den resulterende opløsning blev opvarmet ved 140°C i 17 timer. Efter afkøling blev 15 suspensionen fortyndet med vand. Produktet blev frafiltreret, vasket med vand og tørret til opnåelse af 144 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(4-pyridyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 332-334°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

5 g 4-pyridyl-eddikesyrehydrochlorid og 3,72 g diisopropylethylamin i 20 50 ml dichlormethan blev behandlet ved 0°C først med 6,37 g 1-methylindol-3-glyoxylylchlorid i 50 ml dichlormethan og derefter med 7,5 g diisopropylethylamin. Blandingen lodes varme op til stuetemperatur og blev derefter omrørt i 65 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, og remanensen blev taget op i 25 dichlormethan og kromatograferet på silicagel med ethylacetat. De produktholdige fraktioner blev koncentreret. Krystallisation fra ethylacetat/hexan gav 940 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(4-pyridyl)-furan-2,5-dion, smp. 217-219°C.

## EKSEMPEL 87

På analog måde som beskrevet i eksempel 86 blev fremstillet:

3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-pyridyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 278-279°C; og

5 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(2-pyridyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 242-244°C.

## EKSEMPEL 88

135 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-pyrrolyl)furan-2,5-dion blev behandlet med 5 ml DMF og 5 ml 33% vandig ammoniak. Opløsningen  
10 blev opvarmet ved 140°C i 4 timer. Den afkølede opløsning blev fortyndet med vand og ekstraheret med dichlormethan. Dichlormethan-ekstrakterne blev tørret og koncentreret. Kromatografi af remanensen på silicagel med ethylacetat/hexan (1:1) efterfulgt af krystallisation fra ethylacetat/hexan gav 50 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-  
15 pyrrolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 240-241°C.

Furandion-udgangsmaterialet blev fremstillet som følger:

a) 1 g 1-(benzensulfonyl)-3-pyrrolyleddikesyre i 25 ml dichlormethan blev behandlet ved 0°C med en opløsning af 837 mg 1-methylindol-3-glyoxylylchlorid i 25 ml dichlormethan og derefter med 975 mg  
20 diisopropylethylamin. Blandingen lodes varme op til stuetemperatur og blev derefter omrørt i 22 timer. Efter koncentreret og kromatografi af remanensen på silicagel med ethylacetat/hexan (1:1) blev vundet 540 mg 3-[1-(benzensulfonyl)-3-pyrrolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)furan-2,5-dion.

25 b) 255 mg af produktet fra a) i 10 ml ethanol blev behandlet med 2,5 ml 2,5M vandig natriumhydroxid. Opløsningen lodes henstå ved stuetemperatur i 17 timer. Efter fortynding med 10 ml vand blev blandingen ekstraheret med diethylether. Den vandige opløsning blev gjort sur med koncentreret saltsyre og ekstraheret med ethylacetat.

Ethylacetatekstrakterne blev tørret og koncentreret til opnåelse af 140 mg af den ønskede furandion, m/e 292 (M<sup>+</sup>).

## EKSEMPEL 89

1,455 g af produktet fra eksempel 58 i 45 ml ethanol blev behandlet med 364 mg thiourinstof, og blandingen blev opvarmet ved tilbagesvaling i 18 timer. Efter afkøling blev bundfaldet frafiltreret og vasket med ethanol og med diethylether. Det faste stof blev tørret til opnåelse af 1,33 g 3-[1-[3-(amidinothio)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion methansulfonat, smp. 236-238°C (sønderdeling).

## EKSEMPEL 90

På analog måde som beskrevet i eksempel 89 blev fremstillet:

3-[1-[2-(amidinothio)ethyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-methansulfonat, smp. 238-240°C (sønderdeling);  
3-[1-[4-(amidinothio)butyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-methansulfonat, smp. 150°C (sønderdeling); og  
3-[1-[5-(amidinothio)pentyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-methansulfonat, smp. 130°C (sønderdeling).

## EKSEMPEL 91

450 mg af produktet fra eksempel 58 i 20 ml DMSO blev behandlet med 116 mg natriumcyanid. Blandingen blev opvarmet ved 50°C i 8 timer og derefter afkølet og hældt i vand. Blandingen blev ekstraheret med ethylacetat, og ekstrakterne blev tørret. Koncentrering og kromatografi på silicagel med toluen/eddikesyre (9:1) gav et fast stof, som blev tritureret med diethylether, frafiltreret og tørret. Der blev vundet 69 mg 3-[1-(3-cyanopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 245-247°C.

## EKSEMPEL 92

3-[1-(4-Cyanobutyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 195-198°C, blev fremstillet på analog måde som beskrevet i eksempel 91.

## 5 EKSEMPEL 93

100 mg af produktet fra eksempel 91 i 20 ml ethanol blev behandlet med hydrogenchloridgas, indtil en mættet opløsning blev vundet. Efter 6 timer blev opløsningsmidlet afdampet, og remanensen blev opløst i 50 ml ethanol. Opløsningen blev afkølet til 0°C, mættet med ammoniakgas og lodes derefter varme op til stuetemperatur. Efter henstand i 17 timer blev opløsningsmidlet afdampet. Remanensen blev opløst i vand og ekstraheret med ethylacetat. Den vandige opløsning blev lyofiliseret til opnåelse af 84 mg 3-[1-(3-amidinopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion-hydrochlorid, smp. 175-177°C.

## EKSEMPEL 94

100 mg af produktet fra eksempel 58 i 10 ml DMSO blev behandlet med 120 mg 5-mercapto-1-methyltetrazol-natriumsalt. Opløsningen blev opvarmet ved 55°C i 6 timer, og derefter afkølet og holdt i vand. Den vandige fase blev ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne blev tørret og koncentreret. Kromatografi på silicagel med dichlormethan/ethylacetat (4:1) gav 48 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(1-methyl-5-tetrazolythio)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 95-97°C.

## 25 EKSEMPEL 95

600 mg af produktet fra eksempel 21 i 60 ml dichlormethan blev behandlet med 237 mg pyridin. Blandingen blev ved 5-10°C tilsat en

opløsning af 855 mg trifluormethansulfonsyreanhydrid i 15 ml  
dichlormethan. Efter 1 time ved 5-10°C blev blandingen sat til 944 mg  
1,2-diaminoethan i 20 ml dichlormethan. Blandingen blev omrørt ved  
stuetemperatur i 15 minutter og derefter vasket med en natrium-  
5 hydrogencarbonatopløsning. Dichlormethanopløsningen blev tørret og  
koncentreret. Kromatografi af remanensen på silicagel med chloro-  
form/methanol/eddikesyre/vand (60:18:2:3) gav en gummi, som blev  
opløst i 50 ml ethanol. Opløsningen blev behandlet med 25 ml 1M  
saltsyre og koncentreret. Remanensen blev tritureret med diethyl-  
10 ether, frafiltreret og tørret til opnåelse af 221 mg 3-[1-[3-(2-  
aminoethylamino)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-  
pyrrol-2,5-dion, smp. 190-193°C.

## EKSEMPEL 96

100 mg af produktet fra eksempel 58 i 5 ml DMSO blev behandlet med  
15 30 mg natriummethanthiolat. Opløsningen blev omrørt i 30 minutter og  
derefter fortyndet med vand. Bundfaldet blev frafiltreret, vasket  
med vand og tørret til opnåelse af 52 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-  
[3-(methylthio)propyl]-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 222-224°C.

## EKSEMPEL 97

20 116 mg af produktet fra eksempel 96 i 5 ml dichlormethan blev  
behandlet ved 0°C med 60 mg 85%'s metachlorperbenzoesyre i 5 ml  
dichlormethan. Opløsningen lodes varme op til stuetemperatur og blev  
derefter omrørt i 1 time. Opløsningen blev vasket med vandig  
natriumhydrogencarbonat og tørret. Opløsningen blev koncentreret, og  
25 remanensen blev krystalliseret af ethylacetat/hexan til opnåelse af  
84 mg rac-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-(3-methylsulfinylpropyl)-3-  
indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 140°C.

## EKSEMPEL 98

90 mg af produktet fra eksempel 97 i 5 ml dichlormethan blev behandlet med 60 mg 85%'s metachlorperbenzoesyre i 5 ml dichlormethan. Opløsningen blev omrørt i 2 timer og derefter vasket med vandig natriumhydrogencarbonat. Opløsningen blev tørret og koncentreret. Kromatografi af remanensen på silicagel med dichlormethan/ethylacetat (1:1) og omkrystallisation af ethylacetat/hexan gav 25 mg 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-(3-methylsulfonylpropyl)-3-indolyl]-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 225-227°C.

## 10 EKSEMPEL 99

838 mg af produktet fra eksempel 58 i 15 ml DMSO blev behandlet med 600 mg kaliumthiolacetat. Opløsningen blev omrørt i 3 timer og derefter fortyndet med vand. Opløsningen blev ekstraheret med ethylacetat, og ethylacetatekstrakterne blev tørret. Koncentrering og kromatografi på silicagel med ethylacetat gav 723 mg 3-[1-[3-(acetylthio)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 210-213°C.

## EKSEMPEL 100

350 mg af produktet fra eksempel 99 i 20 ml 50%'s methanol/DMF blev behandlet med 0,5 ml 33%'s vandig ammoniak. Blandingen blev omrørt i 17 timer, derefter fortyndet med 20 ml natriumchloridopløsning og ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne blev tørret og inddampet. Kromatografi af remanensen på silicagel med ethylacetat/hexan (3:1) gav 266 mg 3-[1-(3-mercaptopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion, smp. 155-157°C.

## EKSEMPEL 101

0,71 g trifluormethansulfonsyreanhydrid blev sat til en opløsning af 0,5 g af produktet fra eksempel 21 i 10 ml pyridin ved 0°C.

Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 3 dage og derefter inddampet.

Remanensen blev kromatograferet på silicagel med 10% methanol i dichlormethan til opnåelse af 0,11 g 3-(1-methyl-3-indoly1)-4-[1-[3-(1-pyridinio)propyl]-3-indoly1]-1H-pyrrol-2,5-dion-trifluormethansulfonat, smp. 87-88°C.

## EKSEMPEL 102

Kromatografi af den frie base fra eksempel 26a) på silicagel med dichlormethan/methanol/eddikesyre/vand (60:18:2:3) gav det tilsvarende acetat, der er anvendt som udgangsmateriale i eksempel 64, 66 og 75.

Følgende eksempler illustrerer typiske farmaceutiske præparater indeholdende forbindelser, der er tilvejebragt ved den foreliggende opfindelse:

15 Tabletter og kapsler indeholdende følgende bestanddele kan fremstilles på konventionel måde:

## EKSEMPEL A

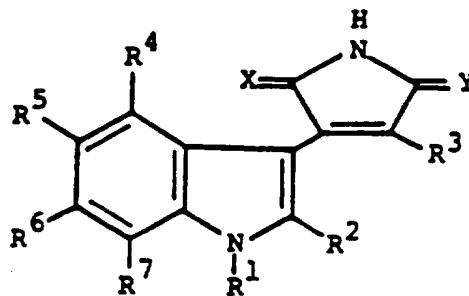
	Bestanddel	Pr. tablet
	Forbindelse med formlen I	5,0 mg
20	Lactose	125,0 mg
	Majsstivelse	75,0 mg
	Talkum	4,0 mg
	Magnesiumstearat	1,0 mg
25	Tabletvægt	<hr/> 210,0 mg

## EKSEMPEL B

Bestanddel	Pr. kapsel
Forbindelse med formelen I	10,0 mg
Lactose	165,0 mg
5 Majsstivelse	20,0 mg
Talkum	5,0 mg
	<hr/>
Kapselfyldvægt	200,0 mg

## PATENTKRAV:

- 10 1. Pyrrolylindolderivater, kendetegnet ved at de har den almene formel

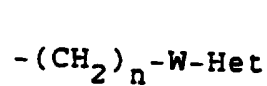


I

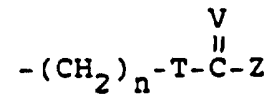
15 hvor

- $R^1$  betegner hydrogen, phenyl, benzyl, glucopyranosyl eller  $C_1$ - $C_7$ -alkyl, som er usubstitueret eller substitueret med et atom eller et radikal fra gruppen bestående af halogen, alkoxy, OH,  $NH_2$ , mono-, di- eller trialkylamino, aminoalkylamino,  $N_3$ ,  
 20 alkanoylamino,  $C_6H_5CONH$ , alkanoylthio, alkylsulfonlamino,  $C_6H_5SO_2NH$ , SH, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylsulfonyloxy, alkylcarbonyloxy, CN,  $C(NH_2)=NH$ ,  $S=C=N-$ , COOH, alkoxy-carbonyl,  $CONH_2$ , hydroxyalkylthio, mercaptoalkylthio,  $SC_6H_5$  og carboxyalkylthio; eller  $R^1$  betegner en gruppe med  
 25 formelen

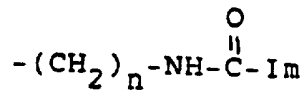




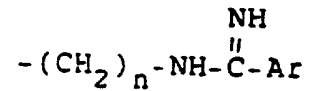
(a)



(b)



(c)



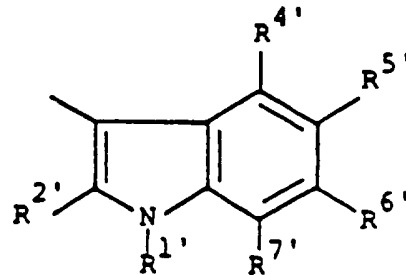
eller

(d)

- 5 hvor
- Het betegner en heterocyclylgruppe, der består af imidazolyl, imidazolinyll, thiazolinyll, tetrazolyl, pyridyl eller pyrimidinyll, et N-oxid af et sådant radikal eller et sådant radikal, som er substitueret med alkyl eller nitro; eller Het
- 10 betegner pyridinio;
- W betegner NH, S eller en binding,
- T betegner NH eller S,
- V betegner O, S, NH, NNO<sub>2</sub>, NCN eller CHNO<sub>2</sub>,
- Z betegner alkylthio eller amino,
- 15 Im betegner 1-imidazolyl,
- Ar betegner hydroxyphenyl eller benzyloxyphenyl,
- n betegner tallene 2-6,
- R<sup>2</sup> betegner hydrogen, alkyl, aralkyl, alkoxyalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, aminoalkyl, monoalkylaminoalkyl,
- 20 dialkylaminoalkyl, acylaminoalkyl, alkylsulfonlaminoalkyl, arylsulfonlaminoalkyl, mercaptoalkyl, alkylthioalkyl, carboxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, aminocarbonylalkyl, alkylthio eller alkylsulfinyl;
- R<sup>3</sup> betegner naphthyl eller phenyl, som er usubstitueret eller
- 25 substitueret med fra én til tre substituenten valgt blandt halogen, alkyl, alkoxy, halogenalkyl, nitro, amino, alkylthio, alkylsulfinyl og alkylsulfonyl; eller R<sup>3</sup> er en 5- eller 6-leddet heterocyklisk aromatisk gruppe, som eventuelt kan bære en tilfuseret benzenring og er usubstitueret eller substitueret

med fra én til tre substituentter valgt blandt halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, halogenalkyl, nitro, amino, alkanoylamino, benzoylamino, mono- eller dialkylamino, alkylthio, alkylsulfinyl og alkylsulfonyl; eller  $R^3$  er en 3-indolylgruppe med formlen

5



(i)

hvor henholdsvis  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$  og  $R^{4'}$ - $R^{7'}$  har de for henholdsvis  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^4$ - $R^7$  anførte betydninger,

10  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  hver for sig uafhængigt betegner hydrogen, halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, amino, acylamino, alkylthio eller alkylsulfinyl,

og én af X og Y betegner O, og den anden betegner O, S eller (H, OH),

med det forbehold at  $R^1$  har en betydning forskellig fra hydrogen, når  
 15  $R^2$  betegner hydrogen,  $R^3$  betegner 3-indolyl eller 6-hydroxy-3-indolyl,  $R^4$ ,  $R^5$ , og  $R^7$  hver betegner hydrogen,  $R^6$  betegner hydrogen eller hydroxy, og X og Y begge betegner O; og at betegnelsen acyl alene eller i kombinationer betegner en  $C_1$ - $C_4$ -alkansyregruppe eller en benzoylgruppe;

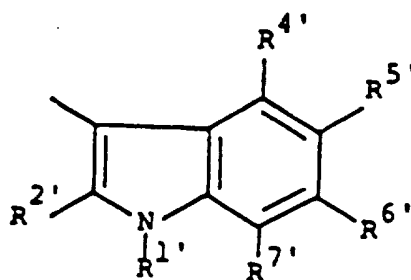
20 samt farmaceutisk acceptable salte af sure forbindelser med formlen I med baser og af basiske forbindelser med formlen I med syrer.

2. Pyrrolylindolderivater ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at  $R^1$  betegner hydrogen, benzyl, eller  $C_1$ - $C_7$ -alkyl, som er usubstitueret eller substitueret med alkoxy, OH, halogen,  $NH_2$ , mono- eller dialkylamino,  $N_3$ , alkanoylamino, alkylsulfonylamino,  $C_6H_5SO_2NH$ , SH, alkylthio, COOH, alkoxy-carbonyl,  $CONH_2$ , hydroxyalkylthio, mercaptoalkylthio,  $SC_6H_5$  eller carboxyalkylthio.

25

3. Pyrrolylindolderivater ifølge krav 2,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $R^1$  betegner  $C_1$ - $C_7$ -alkyl eller amino-  
 $C_1$ - $C_7$ -alkyl.
4. Pyrrolylindolderivater ifølge krav 1,  
5 k e n d e t e g n e t ved, at  $R^1$  betegner  $S=C=N-C_1$ - $C_7$ -alkyl eller  
en gruppe med formelen (b), hvori T betegner S, V betegner NH, og Z  
betegner amino, eller hvori T betegner NH, V betegner NH eller  $NNO_2$ ,  
og Z betegner amino.
5. Pyrrolylindolderivater ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4,  
10 k e n d e t e g n e t ved, at  $R^2$  betegner hydrogen.
6. Pyrrolylindolderivater ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $R^3$  betegner phenyl, som er monosubsti-  
tueret med halogen, alkyl, alkoxy, halogenalkyl, nitro, amino,  
alkylthio, alkylsulfinyl eller alkylsulfonyl.
- 15 7. Pyrrolylindolderivater ifølge et hvilket som helst af kravene 1-5,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $R^3$  betegner en gruppe med formelen



- 20 hvor  $R^{1'}$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$  og  $R^{7'}$  har en hvilken som helst af  
betydningerne af  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  i krav 1.
8. Pyrrolylindolderivater ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7,  
k e n d e t e g n e t ved, at  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  hver betegner  
hydrogen.

9. Pyrrolylindolderivater ifølge krav 1,  
 k e n d e t e g n e t ved, at  $R^1$  betegner methyl, 3-aminopropyl, 3-  
 isothiocyantopropyl eller en gruppe med formlen (b) hvor T betegner  
 S, V betegner NH, Z betegner amino, og n betegner tallet 3, eller  
 5 hvor T betegner NH, V betegner NH eller  $NNO_2$ , Z betegner amino, og n  
 betegner tallet 3,  $R^2$  betegner hydrogen,  $R^3$  betegner phenyl, som er  
 monosubstitueret med chlor, brom, methyl, methoxy, trifluormethyl,  
 nitro, amino, methylsulfinyl eller methylsulfonyl eller en gruppe med  
 formlen (i), hvor  $R^{1'}$  betegner methyl, og  $R^{2'}$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^{6'}$  og  $R^{7'}$   
 10 hver betegner hydrogen, og  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  hver betegner hydrogen.

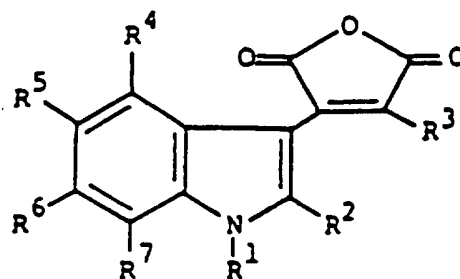
10. Pyrrolylindolderivat valgt fra gruppen bestående af:

3-(2-chlorphenyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion;  
 3-(2-nitrophenyl)-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion;  
 3,4-bis(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-dion;  
 15 3-[1-(3-aminopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-pyrrol-2,5-  
 dion;  
 1-[1-[3-(amidinothio)propyl]-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-  
 pyrrol-2,5-dion;  
 3-(1-methyl-3-indolyl)-4-[1-[3-(2-nitroguanidino)-propyl]-3-indolyl]-  
 20 1H-pyrrol-2,5-dion og  
 3-[1-(3-isothiocyantopropyl)-3-indolyl]-4-(1-methyl-3-indolyl)-1H-  
 pyrrol-2,5-dion.

11. Pyrrolylindolderivater ifølge et hvilket som helst af kravene 1-  
 10 til anvendelse som terapeutisk virksomme substanser, især som  
 25 antiinflammatoriske, immunologiske, bronchopulmonære og kardiovasku-  
 lære aktive substanser.

12. Fremgangsmåde til fremstilling af pyrrolylindolderivatne ifølge  
 et hvilket som helst af kravene 1 til 10,  
 k e n d e t e g n e t ved, at

30 (a) en forbindelse med den almene formel



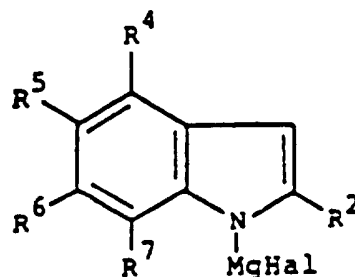
II

5 hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  har betydningen som anført i krav 1,

omsættes med ammoniak under tryk eller med hexamethyldisilazan og methanol til fremstilling af en forbindelse med formelen I, hvor X og Y begge betegner O, eller

(b) en forbindelse med den almene formel

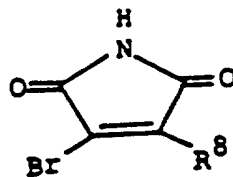
10



III

hvor  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  har betydningen som anført i krav 1, og Hal betegner halogen,

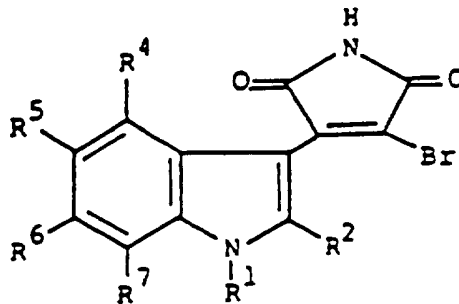
15 omsættes med en forbindelse med den almene formel



IV

5 hvor  $R^8$  har den samme betydning som  $R^3$  i krav 1 eller betegner  
brom,  
til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor  $R^1$  betegner  
hydrogen, og X og Y begge betegner O, eller

(c) en forbindelse med den almene formel



10

V

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  og  $R^7$  har betydningen som anført i krav  
1,  
15 omsættes med et alkalimetaldervivat af benzimidazol til fremstilling  
af en forbindelse med formlen I, hvor  $R^3$  betegner 1-benzimidazolyl,  
og X og Y begge betegner O, eller

(d) en forbindelse med formlen I, hvor X og Y begge betegner O,  
20 omsættes med et sulfonerende middel til fremstilling af en for-  
bindelse med formlen I, hvor den ene af X og Y betegner O, og den  
anden betegner S, eller

- (e) en forbindelse med formlen I, hvor X og Y begge betegner O, reduceres med et komplekst metalhydrid til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor den ene af X og Y betegner O, og den anden betegner (H, OH), eller
- 5 (f) en forbindelse med formlen I, hvor  $R^1$  betegner hydrogen, hensigtsmæssigt N-substitueres til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvor  $R^1$  betegner  $C_1$ - $C_7$ -alkyl, benzyl, alkoxy- $C_1$ - $C_7$ -alkyl eller hydroxy- $C_1$ - $C_7$ -alkyl, og
- (g) en reaktiv substituent, der er til stede i en vundet forbindelse  
10 med formlen I modificeres om ønsket funktionelt, og
- (h) en sur forbindelse med formlen I omdannes også om ønsket til et farmaceutisk acceptabelt salt med en base, eller at en basisk forbindelse med formlen I omdannes også om ønsket til et farmaceutisk acceptabelt salt med en syre.
- 15 13. Lægemiddel, især et antiinflammatorisk, immunologisk, bronchopulmonært eller kardiovaskulært lægemiddel, indeholdende et pyrrolylindolderivat ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 10 og et terapeutisk inert bæremateriale.
- 20 14. Anvendelse af et pyrrolylindolderivat ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 10 til fremstilling af et lægemiddel mod inflammatoriske, immunologiske, bronchopulmonære eller kardiovaskulære lidelser.