(19) DANMARK

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **158942 B**

(21) Patentansøgning nr.: **3511/85**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 D 209/16**

(22) Indleveringsdag: **01 aug 1985**

(41) Alm. tilgængelig: **02 feb 1986**

(44) Fremlagt: **06 aug 1990**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **01 aug 1984 GB 8419575**

(71) Ansøger: ***GLAXO GROUP LIMITED; Clarges House; 6-12 Clarges Street; London W1Y 8DH, GB**

(72) Opfinder: **Alexander William *Oxford; GB**

(74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft Patentbureau**

(54) 3-(2-(Dimethylamino)ethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, farmaceutiske præparater indeholdende denne forbindelse samt fremgangsmåder til fremstilling af forbindelsen

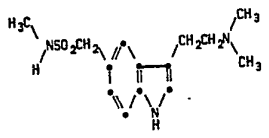
(56) Fremdragne publikationer

---

(57) Sammendrag:

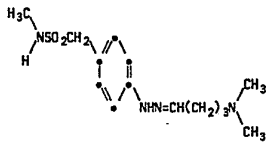
3511-85

Forbindelser med formlen I



og fysiologisk acceptable salte og solvater deraf er nyttige ved behandling og/eller forebyggelse af smerte som følge af dilatation af kranieblodkarrene, især migræne.

Forbindelsen med formlen I kan, fx, fremstilles ved cyclisering af en forbindelse med formlen II



II

DK 158942 B

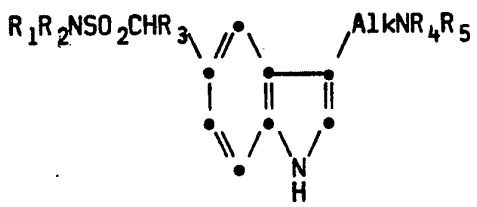
Den foreliggende opfindelse angår 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid til anvendelse ved behandling af migræne, en fremgangsmåde til fremstilling deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende forbindelsen.

Migrænesmerte er forbundet med overdreven dilatation af kraniets blodkar, og kendte behandlinger for migræne omfatter indgivelse af forbindelser med vasokonstriktionsegenskaber såsom ergotamin. Ergotamin er imidlertid en ikke-selektiv vasokonstriktor, som sammentrækker blodkar i hele kroppen og har uønskede og potentielt farlige bivirkninger. Migræne kan også behandles ved at indgive et analgetikum, sædvanligvis i kombination med et antiemetisk middel, men sådanne behandlinger er af begrænset værdi.

Der er således behov for et sikkert og virksomt lægemiddel til behandling af migræne, hvilket lægemiddel kan anvendes enten profylaktisk eller for at afhjælpe en etableret hovedpine, og en forbindelse med en selektiv vasokonstriktorvirkning ville udfylde en sådan rolle.

Ved sådanne tilstande som migræne, hvor lægemidler sædvanligvis administreres af patienten selv, er det endvidere yderst ønskeligt, at lægemidlet kan indtages oralt. Det bør derfor være i besiddelse af god biotilgængelighed og absorberes effektivt fra mave-tarmkanalen, således at der kan ske hurtig lindring af symptomer. Lægemidlet bør også være sikkert (dvs. fri for toxiske virkninger), når det administreres ad oral vej.

En lang række indolderivater har været beskrevet som værende anvendelige ved behandling af migræne. I ansøgernes offentliggjorte britiske patentansøgning nr. 2124210A beskrives indoler med den almene formel

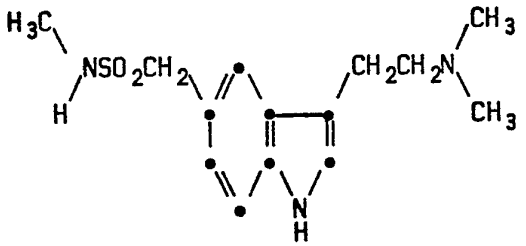


hvor R_1 betegner hydrogen, C_{1-6}-alkyl eller C_{3-6}-alkenyl; R_2 betegner hydrogen, C_{1-3}-alkyl, C_{3-6}-alkenyl, aryl, ar-C_{1-4}-alkyl eller C_{5-7}-cycloalkyl; R_3 betegner hydrogen eller C_{1-3}-alkyl; R_4 og R_5, der kan være ens eller forskellige, hver betegner hydrogen, C_{1-3}-alkyl eller propenyl, eller R_4 og R_5 tilsammen danner en aralkylidengruppe; og Alk betegner en alkylenkæde indeholdende 2 eller 3 carbonatomer, som kan være usubstituerede eller substituerede med højst to C_{1-3}-alkyl, og fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.

Som påpeget i britisk patentansøgning nr. 2124210A sammentrækker forbindelser med ovenstående almene formel selektivt carotidarterielejet i bedøvede hunde og er således potentielt nyttige til behandling af migræne.

Ansøgerne har nu fundet en specifik forbindelse, som falder inden for omfanget af de i britisk patentansøgning nr. 2124210A beskrevne forbindelser, men som ikke er beskrevet specifikt deri, og hvilken forbindelse har særlige fordele. Ansøgerne har således opdaget, at der ved udvælgelse af to specifikke substituenter, nemlig methylaminosulfonylgruppen i indolkernens 5-stilling, og N,N-dimethylaminoethylsubstituenten i 3-stillingen, fås en forbindelse, der har en kombination af yderst fordelagtige egenskaber til behandling af migræne.

Opfindelsen angår således 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid med formlen I



og fysiologisk acceptable salte og solvater (fx hydrater) deraf.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er nyttige ved behandling og/eller forhindring af smerte, der stammer fra dilatation af kranieblodkarrene, især migræne og beslægtede forstyrrelser såsom "cluster headache" (ophobede anfald af neuralgiform hemikrani).

Forbindelsen med formlen I sammentrækker potent og selektivt carotidarterielejet efter intravenøs administration som vist ved tests i bedøvede hunde. Denne potente og selektive vasokonstriktorvirkning er også blevet påvist *in vitro*. Yderligere tests i bedøvede hunde har vist, at forbindelsen med formlen I absorberes effektivt og konsistent godt fra mave-tarmkanalen efter intraduodenal administration, hvilket hurtigt giver en forlænget vasokonstriktion i carotidarterielejet.

Ved doser ved hvilken forbindelsen med formlen I ville være virksom ved behandling af migræne har ingen signifikant indvirkning på blodtryk og puls og heller ikke nogen signifikant bronchokonstriktorvirkning på lungerne.

Forbindelsen med formlen I kan administreres sikkert såvel oralt som intravenøst.

Kombinationen af disse egenskaber, som forbindelsen med formlen I er i besiddelse af, er yderst ønskelige ved behandling af migræne, og forbindelsen I har, således som det påvises ved de førnævnte eksperimentelafprøvninger, signifikante fordele i forhold til forbindelser, som tidligere er blevet beskrevet som værende nyttige ved behandling af migræne såsom de forbindelser, der er beskrevet i offentliggjort britisk patentansøgning nr. 2124210A. Det er især fordelagtigt, at forbindelsen med formlen I effektivt absorberes fra mavetarmkanalen på konsistent måde.

Blandt de fra britisk patentansøgning nr. 2124210A kendte forbindelser har forbindelsen 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (forbindelse A) det største potentiel som antimigrænemiddel. Forbindelse A er 2-aminoethylanalogen til forbindelsen I, dvs. hvor aminogruppen i højre side ikke er dimethyleret.

Selv om forbindelsen fra eksempel 25 i britisk patentansøgning nr. 2124210A, nemlig 3-[(2-methylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (forbindelse B) er strukturelt nærmere beslægtet med forbindelsen I, viser dens biologiske egenskaber, at den er relativt mindre interessant som et potientielt antimigrænemiddel. Forbindelse B er den monomethylerede analog til forbindelsen I.

Selv om forbindelse I, forbindelse A og forbindelse B alle har vist sig at have tilfredsstillende karsammentrækkende aktivitet både *in vitro* og *in vivo*, har forbindelse B vist sig at have kortere virkningsvarighed end både forbindelse I og forbindelse A efter intravenøs administration til bedøvede hunde. Tabel 1 nedenfor viser resultaterne af eksperimenter udført med henblik på at bestemme den tid, der går, indtil der er bibeholdt 50% af den maksimale forøgelse i carotidkarmodstanden i bedøvede hunde efter a) kumulativ intravenøs dosering op til 300 µg/kg og b) intravenøs administration af en enkelt ækvipotent dosis svarende til 10xCD_{50} (hvor CD_{50} er den kumulative intravenøse dosis, der er nødvendig for at fremkalde 50% af den maksimalt opnåelige forøgelse i carotidkarmodstanden for hver forbindelse. Metoden til bestemmelse af CD_{50} er beskrevet nedenfor).

Tabel 1

For-bindelse	CD_{50} (µg/kg) i.v. maksimal forøgelse i karmodstand	Tid til genvinding af 50% af den maksimale forøgelse i carotidkarmodstanden i bedøvede hunde (middel for n hunde)	
		a) Efter kumulativ dosering i.v. til 300 µg/kg	b) Efter en enkelt dosis i.v. på 10xCD_{50}
(I)	39	>2 timer	55 min (n=4)
A	22,7	>2 timer	79,5 min (n=4)
B	13	<2 timer	35 min (n=1)

Bestemmelse af CD_{50}

CD_{50}-værdien for hver forbindelse blev bestemt ved at administrere forbindelsen intravenøst til bedøvede Beagle-hunde med 15 minutters intervaller, begyndende med en dosis på 1 µg/kg og under indgivelse af progressivt højere doser op til en kumulativ dosis på 300 µg/kg, hvor den maksimale forøgelse i carotidkarmodstanden blev opnået. Carotidblodstrømmen blev målt med en elektromagnetisk strømningsdetektor, og den maksimale forøgelse i carotidkarmodstanden for hver dosis blev noteret. Karmodstanden blev beregnet som beskrevet af Saxena (*Eur. J. Pharmac.* (1974), *27*, 99-105).

På basis af resultaterne i tabel 1 kunne forbindelse B elimineres som værende mindre interessant, medens forbindelse I og forbindelse A blev afprøvet yderligere med henblik på at sammenligne deres virkningsstyrke efter intraduodenal administration som beskrevet nedenfor.

Hver forbindelse blev administreret intraduodenalt til bedøvede Beagle-hunde som enkelte ækvipotente doser svarende til $10xCD_{50}$ (bestemt som beskrevet ovenfor), og carotidblodstrømmen blev målt ved hjælp af en elektromagnetisk strømningsdetektor.

En sammenligning af tidsforløbet for virkningen på carotidkarmodstanden i bedøvede hunde efter intraduodenal administration af forbindelserne I og A er vist i tabel 2 nedenfor.

Tabel 2

Tid (min) efter intraduodenal dosering med testforbindelser	% forøgelse i carotidarterie-karmodstanden (værdier er middel ± st. afv. fra n hunde)	
	Forbindelse I (n=4)	Forbindelse A (n=6)
15	26 ± 7	32 ± 8
30	50 ± 8	40 ± 9
45	64 ±12	38 ±10
60	71 ±13	37 ±10
75	80 ±16	36 ±10
90	79 ±17	37 ±13
105	87 ±25	31 ±12
120	104 ±36	30 ±12
135	105 ±38	36 ±12
150	105 ±41	36 ±13
165	117 ±57	37 ±18
180	126 ±52	

Af tabel 2 kan det ses, at der er en signifikant og overraskende forskel mellem virkningsforløbet for forbindelse I og forbindelse A efter intraduodenal administration.

Endvidere har afprøvninger i marsvin vist, at forbindelsen med formlen I fremmer gastrisk udtømning efter oral administration og således afhjælper gastrisk stase. Gastrisk stase er et symptom, der er almindeligt forbundet med migræne. Evnen hos forbindelsen med formlen I til at afhjælpe gastrisk stase er således en yderligere godgørende egenskab hos denne forbindelse ved behandling af migræne.

Egnede fysiologisk acceptable salte af forbindelsen med formlen I omfatter syreadditionssalte dannet med organiske eller uorganiske syrer, fx hydrochlorider, hydrobromider, sulfater, nitrater, phosphater, formater, mesylater, citrater, benzoater, fumarater, maleater og succinater. Andre salte kan være nyttige ved fremstilling af forbin-

delsen med formlen I, fx creatininsulfataddukter og salte med fx toluen-p-sulfonsyre.

Hvis der dannes et salt af forbindelsen I ifølge opfindelsen med en dicarboxylsyre såsom ravsyre, kan saltet dannes med enten den ene af eller begge carboxylsyregrupperne, dvs. saltet kan enten indeholde 1 eller 2 mol af forbindelsen I pr. mol syre. Et foretrukket salt ifølge opfindelsen er succinatet, især 1:1-succinatet.

Opfindelsen muliggør således en metode til behandling af en menneskelig patient, der lider af eller har tilbøjelighed til smerte, der resulterer fra dilatation af kraniets blodkar såsom migræne eller "cluster headache", idet der administreres en forbindelse med formlen I eller et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat deraf. Behandlingsmetoden omfatter fortrinsvis oral administration af en forbindelse ifølge opfindelsen.

Opfindelsen tilvejebringer følgelig også et farmaceutisk præparat, der er tilpasset til medicinsk anvendelse, hvilket præparat omfatter forbindelsen med formlen I og/eller et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat (fx hydrat) deraf, formuleret til administration ad en hvilken som helst hensigtsmæssig vej. Sådanne præparater kan formuleres på konventionel måde under anvendelse af én eller flere farmaceutisk acceptable bærere eller excipienser. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan formuleres til oral, sublingual, parenteral, rektal eller intranasal administration eller i en form, der er egnet til administration ved inhalering eller insufflering. Formuleringerne af forbindelserne til oral administration foretrækkes.

De farmaceutiske præparater til oral administration kan fx være i form af tabletter eller kapsler fremstillet på konventionel måde ved hjælp af farmaceutisk acceptable excipienser såsom bindemidler (fx forgelatineret majsstivelse, polyvinylpyrrolidon eller hydroxypropylmethylcellulose); fyldstoffer, fx lactose, saccharose, mannitol, majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose eller calciumhydrogenphosphat); glittemidler (fx stearinsyre, polyethylenglycol, magnesiumstearat, talkum eller siliciumoxid); sprængmidler (fx kartoffelstivelse, natriumstivelsesglycolat eller natriumcroscarmellose); eller

befugtningsmidler (fx natriumlaurylsulfat). Tabletterne kan overtrækkes ved metoder, der er velkendte inden for teknikken. Flydende præparater til oral administration kan fx være i form af vandige eller olieagtige opløsninger, sirupper, eliksirer, emulsioner eller suspensioner, eller de kan foreligge som et tørt produkt til konstituering med vand eller en anden egnet bærer før anvendelse. Sådanne flydende præparater kan fremstilles på konventionel måde med farmaceutisk acceptable additiver såsom suspenderingsmidler (fx sorbitolsirup, cellulosederivater, glucose/sukker-sirup, gelatine, aluminiumstearatgel eller hydrogenerede spiselige fedtstoffer); emulgeringsmidler, fx lecithin, acacia eller sorbitanmonooleat); ikke-vandige bærere (fx mandelolie, olieagtige estere, ethylalkohol eller fraktionerede vegetabilske olier); og konserveringsmidler (fx methyl- eller propyl-p-hydroxybenzoater eller sorbinsyre). De flydende præparater kan, efter hvad der er passende, også indeholde konventionelle puffere, smagsstoffer, farvestoffer og sødemidler.

En foreslået dosis af forbindelserne ifølge opfindelsen til oral administration til mennesker (legemsvægt ca. 70 kg) til behandling af migræne er fra 0,1 mg til 100 mg, fx fra 0,5 mg til 50 mg, fortrinsvis fra 2 mg til 40 mg aktiv bestanddel pr. dosis, som kan administreres op til 8 gange dagligt, sædvanligvis 1-4 gange dagligt. Det vil være klart, at det kan være nødvendigt at foretage rutinemæssige ændringer af doseringen afhængig af patientens alder og vægt samt af alvorligheden af den tilstand, der skal behandles. Det er endvidere klart, at doseringerne, medmindre andet er angivet, refererer til vægten af forbindelse I som den frie base.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan formuleres til parenteral administration ved injektion, fortrinsvis intravenøs eller subcutan injektion, fx ved bolusinjektion eller kontinuerlig intravenøs infusion. Formuleringer til injektion kan foreligge på enhedsdosisform, fx i ampuller eller multi-dosis-containere sammen med et tilsat konserveringsmiddel. Præparaterne kan være i sådanne former som suspensioner, opløsninger eller emulsioner i olieagtige eller vandige bærere og kan indeholde formuleringsmidler såsom suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler og/eller midler til justering af opløsningens tonicitet. Alternativt kan den aktive

bestanddel være i pulverform til konstituering med en egnet bærer før anvendelse, fx sterilt pyrogenfrit vand.

Den totale daglige dosis administreret ved injektion kan være i området fra 50 μg til 50 mg, fx fra 0,5 til 20 mg, hvilket fx kan deles i 2, 3 eller 4 doser.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan også formuleres i rektale præparater såsom suppositorier eller retentionslavementer, fx indeholdende konventionelle suppositoriebaser såsom cacaosmør eller andre glycerider.

Tabletter til sublingual administration kan formuleres på en måde i lighed med tabletter til oral administration.

Til intranasal administration kan forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes som en væskespray eller i form af dråber.

Doseringer af forbindelserne ifølge opfindelsen til rektal, sublingual eller intranasal administration til mennesker (med en gennemsnitlig legemsvægt på fx ca. 70 kg) til behandling af migræne kan være i lighed med doserne beskrevet tidligere til oral administration.

Til administration ved inhalering kan forbindelserne ifølge opfindelsen hensigtsmæssigt leveres i form af en aerosolspray fra trykpakninger under anvendelse af et egnet drivmiddel, fx dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, carbodioxid eller en anden egnet gas eller fra en forstøver. For en trykaerosol kan doseringsenheden fastlægges ved at tilvejebringe en ventil, der afgiver en udmålt mængde. Kapsler og patroner af fx gelatine til anvendelse i en inhalator eller insufflator kan være formuleret som indeholdende en pulverblanding af en forbindelse ifølge opfindelsen og en egnet pulverbase såsom lactose eller stivelse.

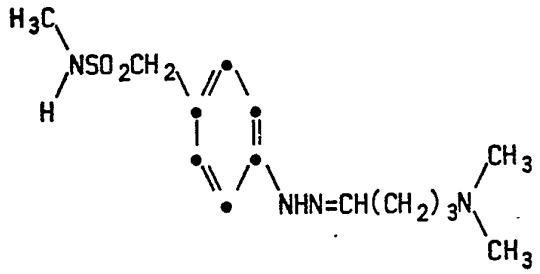
Aerosolpræparater arrangeres fortrinsvis således, at hver udmålt dosis eller "pust" afgivet fra en trykaerosol indeholder 0,2-2 mg af en forbindelse ifølge opfindelsen, og at hver dosis indgivet via kapsler og patroner i en insufflator eller inhalator indeholder 0,2-

20 mg af en forbindelse ifølge opfindelsen. Administrationen kan ske flere gange dagligt, fx fra 2 til 8 gange, idet der gives fx 1, 2 eller 3 doser hver gang. Den totale daglige dosis ved inhalering vil være i lighed med dosen for oral administration.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan, hvis det ønskes, administreres i kombination med ét eller flere andre terapeutiske midler såsom analgetika, antiinflammatoriske midler og anti-kvalmemidler.

Forbindelsen med formlen I og dens fysiologisk acceptable salte og solvater (fx hydrater) kan ifølge opfindelsen fremstilles ved de i det følgende beskrevne generelle fremgangsmåder.

Ifølge én generel fremgangsmåde (A), kan forbindelsen med formlen I fremstilles ved cyclisering af forbindelsen med formlen II



II

Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres i et vandigt eller ikke-vandigt reaktionsmedium og ved temperaturer på fra 10°C til 200°C, fortrinsvis 50-125°C.

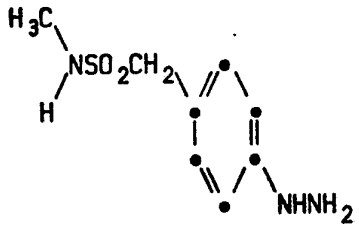
Særligt hensigtsmæssige udførelsesformer af fremgangsmåde (A) er beskrevet i det følgende.

Cycliseringen udføres ønskeligt i nærværelse af polyphosphatestere i et reaktionsmedium, der kan omfatte ét eller flere organiske opløsningsmidler, fortrinsvis halogenerede carbonhydrider såsom chloro-

form, dichlormethan, dichlorethan, dichlordifluormethan eller blandinger deraf. Polyphosphatestere er en blanding af estere, der kan fremstilles ud fra phosphorpentoxid, diethylether og chloroform i overensstemmelse med metoden beskrevet i "Reagents for Organic Synthesis" (Fieser and Fieser, John Wiley and Sons 1967).

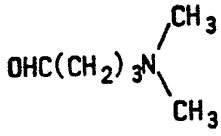
Alternativt kan cycliseringen udføres i vandige eller ikke-vandige medier i nærværelse af en sur katalysator. Når der anvendes et vandigt medium, kan dette være et vandigt organisk opløsningsmiddel såsom en vandig alkohol (fx methanol, ethanol eller isopropanol) eller en vandig ether (fx dioxan eller tetrahydrofuran) såvel som blandinger af sådanne opløsningsmidler, og den sure katalysator kan fx være en uorganisk syre såsom koncentreret saltsyre eller svovlsyre eller en organisk syre såsom eddikesyre (i visse tilfælde kan den sure katalysator også virke som reaktionsopløsningsmiddel). I et vandfrit reaktionsmedium, som kan omfatte én eller flere alkoholer eller ethere (fx som beskrevet tidligere) eller estere (fx ethylacetat) vil den sure katalysator i almindelighed være en Lewis-syre såsom bortrifluorid, zinkchlorid eller magnesiumchlorid.

Ifølge en særlig udførelsesform af denne cycliseringsproces kan forbindelsen med den almene formel I fremstilles direkte ved, at forbindelsen med formlen III



III

eller et salt (fx hydrochloridet deraf), omsættes med forbindelsen med formlen IV



IV

eller et salt eller beskyttet derivat deraf (såsom en acetal, fx en dialkylacetal eller cyclisk acetal, fx dannet med et passende alkylorthoformiat eller en diol eller beskyttet som et hydrogensulfitadditionscomplex), under anvendelse af de hensigtsmæssige reaktionsbetingelser som tidligere beskrevet for cycliseringen af forbindelsen med formlen II ("The Fischer-Indole Synthesis", B. Robinson, s. 488 - Wiley 1982). Det vil være klart, at i denne udførelsesform af cycliseringsprocessen (A) dannes der som mellemprodukt en forbindelse med formlen II, som reagerer *in situ* til dannelse af den ønskede forbindelse med formlen I.

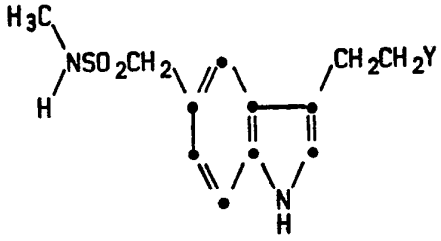
Forbindelsen med formlen II kan, hvis det ønskes, isoleres som et mellemprodukt ved, at forbindelsen med formlen III eller et salt eller beskyttet derivat deraf omsættes med forbindelsen med formlen IV eller med et salt eller beskyttet derivat deraf i vand eller i et egnet opløsningsmiddel såsom en vandig alkohol (fx methanol) eller en vandig ether (fx dioxan) og ved en temperatur på fx fra 10 til 30°C. Hvis der anvendes en acetal af forbindelsen med formlen IV, kan det være nødvendigt at udføre reaktionen i nærværelse af en organisk eller uorganisk syre (fx eddikesyre eller saltsyre).

Forbindelsen med formlen III kan fremstilles fx som beskrevet i britisk patentansøgning nr. 2124210A.

Som illustreret i følgende generelle fremgangsmåder (B) og (C), kan dimethylaminosubstituenten indføres i 3-stillingen ved konventionelle teknikker, der involverer modifikation af en substituent i 3-stil-

lingen eller direkte indføring af aminoalkylsubstituenten i 3-stillingen.

Således involverer en yderligere generel fremgangsmåde (B) til fremstilling af forbindelsen med formlen I, at en forbindelse med den almene formel V



V

(hvor Y betegner et let udskifteligt atom eller gruppe) eller et beskyttet derivat deraf omsættes med dimethylamin.

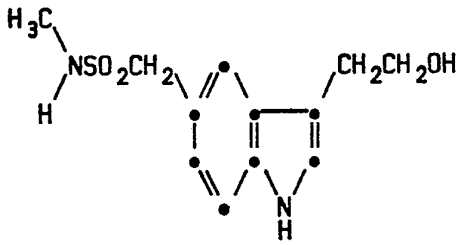
Egnede udskiftelige atomer eller grupper Y omfatter halogen (fx chlor, brom eller iod); en gruppe OR_6, hvor OR_6 betegner fx acyloxy, som kan være afledt af en carboxyl- eller sulfonsyre, såsom acetoxy, chloracetoxy, dichloracetoxy, trifluoracetoxy, p-nitrobenzoyloxy, p-toluensulfonyloxy eller methansulfonyloxy; eller en gruppe $^{+}NR_7R_8R_9E^{-}$, hvor R_7, R_8 og R_9 hver betegner C_{1-3}-alkyl, og E^{-} betegner en anion såsom en halogenidion, fx en chlorid-, bromid- eller iodidion.

Udskiftningsreaktionen kan hensigtsmæssigt udføres i et inert organisk opløsningsmiddel (eventuelt i nærværelse af vand), hvorpå eksempler omfatter alkoholer, fx ethanol; cycliske ethere, fx dioxan eller tetrahydrofuran; acycliske ethere, fx diethylether; estere, fx ethylacetat; amider, fx N,N-dimethylformamid; og ketoner, fx acetone, methylethylketon eller methylisobutylketon. Processen kan udføres ved en temperatur på fx fra -10°C til +150°C, fortrinsvis fra 20°C til 100°C.

Forbindelserne med den almene formel V, hvor Y betegner halogen, kan fremstilles ved, at hydrazinen med formlen III omsættes med et aldehyd (eller beskyttet derivat deraf) med den almene formel VI

$$OHC(CH_2)_3Y \qquad VI$$

hvor Y er som defineret tidligere, i en vandig alkohol, fx methanol, eller en vandig ether, (fx dioxan) indeholdende en syre, fx eddikesyre eller saltsyre, eller ved, at forbindelsen med formlen VII



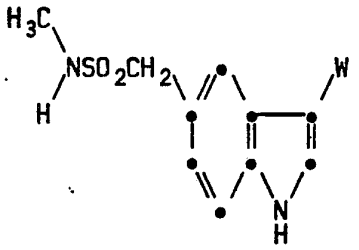
VII

omsættes med et passende halogeneringsmiddel såsom et phosphortrihalogenid, thionylchlorid eller N-bromsuccinimid og triphenylphosphin i et egnet opløsningsmiddel, fx pyridin eller tetrahydrofuran. Forbindelsen med formlen VII kan også anvendes til at fremstille forbindelser med den almene formel V, hvor Y betegner en gruppe OR_6, ved acylering med en hensigtsmæssig aktiveret form afledt af en carboxyl- eller sulfonsyre (fx et anhydrid eller sulfonylchlorid) under anvendelse af konventionelle teknikker. Alkoholen VII kan fremstilles fx ved cyclisering af den relevante hydrazon som beskrevet i offentliggjort britisk patentansøgning nr. 2150932A.

Forbindelser med den almene formel V, hvor Y betegner gruppen $^{+}NR_7R_8R_9E^{-}$, kan fremstilles ud fra den tilsvarende primære amin ved omsætning med et passende alkyleringsmiddel, fx som beskrevet i generel fremgangsmåde (E) i det følgende.

Forbindelsen med formlen I kan også fremstilles ved en anden generel

fremgangsmåde (C), der involverer reduktion af en forbindelse med den almene formel VIII



VIII

(hvor W er en gruppe, der er i stand til at blive reduceret til dannelse af den ønskede dimethylaminoethylgruppe) eller et salt eller beskyttet derivat deraf.

De nødvendige $-(CH_2)_2-$ og dimethylaminogrupper kan dannes ved reduktionstrin, der finder sted adskilt eller sammen på en hvilken som helst hensigtsmæssig måde.

Grupper, der kan reduceres til $-(CH_2)_2-$delen omfatter den tilsvarende umættede gruppe og tilsvarende grupper indeholdende én eller flere carbonylfunktioner og/eller en hydroxygruppe.

Gruppen W kan være en gruppe, der selv reduceres til dimethylaminoethylgruppen. Eksempler på sådanne grupper omfatter- $(CH_2)_2N(CH_3)COR_{10}$, (hvor R_{10} betegner hydrogen, alkoxy eller aralkoxy); $-COCON(CH_3)_2$; $-CH_2CON(CH_3)_2$; $-CH(OH)CH_2N(CH_3)_2$; og $-COCH_2N(CH_3)_2$.

Alternativt kan W betegne en gruppe, der danner dimethylaminoethylgruppen ved reduktion i nærværelse af dimethylamin, fx $-CH_2CN$ og- CH_2CHO.

En særligt egnet fremgangsmåde til fremstilling af forbindelsen med formlen I er reduktiv methylering af det tilsvarende amino- eller methylaminoderivat med formaldehyd i nærværelse af et egnet reduk-

tionsmiddel. Det vil være klart, at der skal anvendes mindst to ækvivalenter formaldehyd, når udgangsmaterialet er den primære amin. Hvis det ønskes, kan formaldehydet først kondenseres med aminen, og det således dannede mellemprodukt kan derefter reduceres.

Reduktion af forbindelsen med den almene formel VIII kan udføres på konventionel måde, fx ved katalytisk hydrogenering eller under anvendelse af et reduktionsmiddel såsom et alkalimetal- eller jordalkalimetalborhydrid eller -cyanoborhydrid. Reduktionen kan hensigtsmæssigt udføres i et organisk reaktionsmedium, der kan omfatte ét eller flere organiske opløsningsmidler. Egnede opløsningsmidler omfatter alkoholer, fx ethanol eller propanol; cycliske ethere, fx dioxan eller tetrahydrofuran; acycliske ethere, fx dietylether; amider, fx dimethylformamid; estere, fx ethylacetat; og nitriler, fx acetonitril.

Det vil være klart, at valget af reduktionsmiddel og reaktionsbetingelser vil afhænge af arten af gruppen W.

Egnede reduktionsmidler, der kan anvendes i den ovenstående fremgangsmåde til reduktion af forbindelser med den almene formel VIII, hvor W fx betegner gruppen $-CH(OH)CH_2N(CH_3)_2$ omfatter hydrogen i nærværelse af en metalkatalysator, fx Raney-nikkel eller en ædelmetalkatalysator såsom platin, platinoxid, palladium eller rhodium, der kan være båret af fx trækul, kieselgur eller aluminiumoxid. I tilfældet Raney-nikkel, kan hydrazin også anvendes som hydrogenkilde. Denne fremgangsmåde kan hensigtsmæssigt udføres i et opløsningsmiddel såsom en alkohol fx ethanol, en ether, fx dioxan eller tetrahydrofuran, et amid, fx dimethylformamid eller en ester, fx ethylacetat, og ved en temperatur fra -10°C til +50°C, fortrinsvis fra -5°C til +30°C.

Reduktionsprocessen kan også udføres på forbindelser med den almene formel VIII, hvor W fx betegner gruppen $-CH(OH)CH_2N(CH_3)_2$ eller $-COCH_2N(CH_3)_2$ under anvendelse af et alkalimetal- eller jordalkalimetalborhydrid eller -cyanoborhydrid, fx natrium- eller calciumborhydrid eller -cyanoborhydrid, hvilken fremgangsmåde hensigtsmæssigt kan udføres i en alkohol såsom propanol, ethanol eller methanol og ved en

temperatur fra 10°C til 100°C, fortrinsvis 50-100°C. I nogle tilfælde kan reduktionen under anvendelse af et borhydrid udføres i nærværelse af cobolt(II)chlorid.

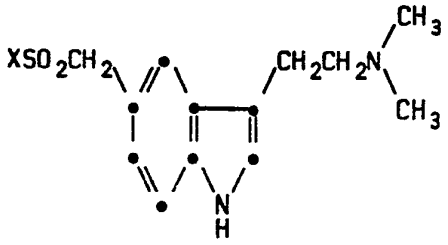
Reduktiv methylering af aminoethyl- eller methylaminoethylforbindelsen svarende til formlen I med formaldehyd kan også udføres under anvendelse af et alkalimetal- eller jordalkalimetalborhydrid eller -cyanoborhydrid. Reaktionen kan udføres i et vandigt eller ikke-vandigt reaktionsmedium, hensigtsmæssigt i en alkohol, som netop beskrevet eller en ether, fx dioxan eller tetrahydrofuran, eventuelt i nærværelse af vand. I denne udførelsesform kan reaktionen udføres i nærværelse af en syre, fx eddikesyre, og ved en temperatur i området fra 0°C til 100°C, fortrinsvis 5-50°C.

Reduktion af forbindelserne med den almene formel VIII, hvor W fx betegner grupperne $-(CH_2)_2N(CH_3)CHO$, $-CH_2CON(CH_3)_2$, $-CH(OH)CH_2N(CH_3)_2$, $-COCON(CH_3)_2$ og $-COCH_2N(CH_3)_2$, kan også udføres under anvendelse af et metalhydrid såsom lithiumaluminiumhydrid. Denne proces kan udføres i et opløsningsmiddel, fx en ether såsom tetrahydrofuran, og hensigtsmæssigt ved en temperatur fra- 10°C til +100°C, fortrinsvis 50-100°C.

En særlig udførelsesform af den generelle fremgangsmåde (C) involverer reduktion af en forbindelse med den almene formel VIII, hvor W betegner gruppen $-CH_2CN$, fx ved katalytisk reduktion med hydrogen i nærværelse af en katalysator såsom palladium på trækul eller rhodium på aluminiumoxid i nærværelse af dimethylamin. Reduktionen kan udføres i et egnet opløsningsmiddel såsom en alkohol, fx methanol eller ethanol.

Udgangsmaterialerne eller mellemprodukterne med den almene formel VIII kan fremstilles ved metoder der er analoge med dem, der er beskrevet i offentliggjort britisk patentansøgning nr. 2124210 eller ved modifikation af 5-stillingens substituent som i fremgangsmåde (D) herunder.

Ifølge endnu en generel fremgangsmåde (D) kan forbindelsen med formlen I fremstilles ved, at en forbindelse med den almene formel IX



IX

hvor X betegner et fraspalteligt atom eller en fraspaltelig gruppe, eller et salt deraf omsættes med methylamin.

Eksempler på egnede fraspaltelige atomer eller grupper X i forbindelserne med den almene formel IX omfatter et halogenatom (fx fluor, chlor eller brom) eller en gruppe OR_{11}, hvor R_{11} betegner en hydrocarbylgruppe såsom en arylgruppe, fx phenyl. Arylgruppen kan være usubstitueret eller substitueret af én eller flere substituenter såsom halogen; nitro; cyano; amino; alkyl, fx methyl; alkoxy, fx methoxy; acyl, fx acetyl; og alkoxycarbonyl, fx ethoxycarbonyl. Det fraspaltelige atom eller den fraspaltelige gruppe repræsenteret ved X er fortrinsvis phenoxy.

Reaktionen udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af et opløsningsmiddel og kan udføres i et vandigt eller ikke-vandigt reaktionsmedium.

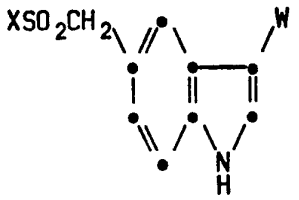
Reaktionsmediet kan således omfatte ét eller flere organiske opløsningsmidler såsom ethere, fx dioxan eller tetrahydrofuran; amider, fx N,N-dimethylformamid eller N-methylpyrrolidon; alkoholer, fx methanol eller ethanol; estere, fx ethylacetat; nitriler, fx acetonitril; halogenerede carbonhydrider, fx dichlormethan; og tertiære aminer, fx triethylaminer eller pyridin, eventuelt i nærværelse af vand. I visse tilfælde kan methylamin selv tjene som opløsningsmiddel.

Hvis det ønskes, kan aminolysen udføres i nærværelse af en base såsom et alkalimetalcarbonat eller -hydrogencarbonat, fx natrium- eller kaliumcarbonat eller -hydrogencarbonat; en tertiær amin, fx triethyl-

amin eller pyridin; et alkoxid, fx natrium-tert.butoxid eller et hydrid, fx natriumhydrid.

Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres ved en temperatur på fra- 20°C til +150°C.

Udgangsmaterialer med den almene formel IX, hvor X betegner en gruppe OR_{11}, kan fx fremstilles ved reduktion af en forbindelse med den almene formel X



X

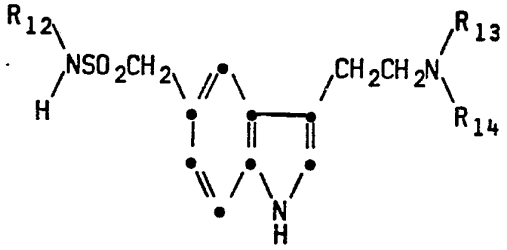
hvor X er som defineret ovenfor, og W betegner $-CH_2CN$ eller- CH_2CHO eller et salt eller beskyttet derivat deraf i nærværelse af dimethylamin under anvendelse af de generelle metoder beskrevet ovenfor for den generelle fremgangsmåde (C).

En forbindelse med den almene formel IX, hvor X betegner halogen, kan fremstilles fx ved, at det tilsvarende sulfonsyrederivat eller et salt deraf omsættes med et halogeneringsmiddel såsom et phosphorhalogenid eller -oxyhalogenid i et inert organisk opløsningsmiddel, fx phosphorpentachlorid i dichlormethan. En sulfonsyre med den almene formel IX, hvor X betegner OH, kan fx fremstilles ved syre- eller basekatalyseret hydrolyse af en ester med den almene formel IX, dvs. en forbindelse, hvor X betegner gruppen OR_{11}.

Forbindelser med den almene formel X og sulfonsyrederivater med den almene formel IX, hvor X betegner hydroxy, kan fremstilles ved metoder, der er analoge med dem, der er beskrevet i offentliggjort europæisk patentansøgning nr. 145459 og "A Chemistry of Heterocyclic

Compounds - Indoles Part II", kapitel VI, redigeret af W.J. Hamilton, (1972) Wiley Interscience, New York.

Ifølge endnu en generel fremgangsmåde (E) kan forbindelsen med formlen I fremstilles ved, at en forbindelse med den almene formel XI

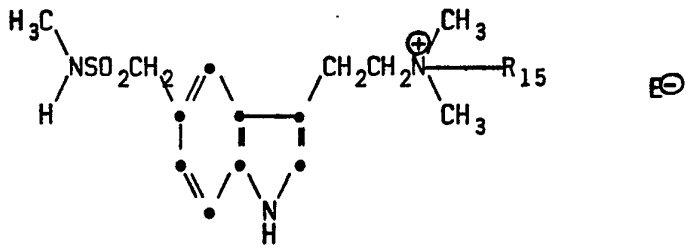


XI

hvor R_{12}, R_{13} og R_{14} hver betegner hydrogen eller methyl, idet mindst én af R_{12}, R_{13} og R_{14} betegner hydrogen, omsættes med et methyleringsmiddel. Methyleringsmidler, der kan anvendes ved denne fremgangsmåde, omfatter methylhalogenider (fx methyliodid), methyltosylat eller dimethylsulfat. Det vil være klart, at methyleringsmidlet bør anvendes i tilstrækkelig mængde til at indføre det nødvendige antal methylgrupper. Hvis fx to af R_{12}, R_{13} og R_{14} således betegner hydrogen, bør der anvendes mindst to ækvivalenter af methyleringsmidlet. Reaktionen udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel såsom et amid, fx dimethylformamid, en ether, fx tetrahydrofuran, eller et aromatisk carbonhydrid, fx toluen, fortrinsvis i nærværelse af en base. Egnede baser omfatter fx alkalimetalhydrider såsom natrium- eller kaliumhydrid; alkalimetalamider såsom natriumamid; alkalimetalcarbonater såsom natriumcarbonat; eller alkalimetalalkoxider såsom natrium- eller kaliummethoxid, -ethoxid eller -tert.butoxid; eller tetrabutylammoniumfluorid. Hvis der anvendes et methylhalogenid som methyleringsmiddel, kan reaktionen også udføres i nærværelse af et syreoptagende middel såsom propylen- eller ethylenoxid. Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres ved en temperatur på fra 0°C til 60°C, fortrinsvis 20-40°C.

Forbindelsen med den almene formel XI kan fremstilles ved en hvilken som helst af de heri beskrevne fremgangsmåder (A)-(E) eller som beskrevet i offentliggjort britisk patentansøgning nr. 2124210A.

Ifølge endnu en generel fremgangsmåde (F), kan forbindelsen med formlen I fremstilles ved dealkylering af et kvaternært ammoniumsalt med den almene formel XII



XII

hvor R_{15} betegner methyl eller $-CH_2CH_2R_{16}$, hvor R_{16} betegner en elektrontiltrækkende gruppe, og E^- betegner en anion, fx en halogenidion.

Elektrontiltrækkende grupper R_{16} omfatter $-SO_3R^a$, $-CO_2{}^a$, $-COR^a$,- CHO og -CN, hvor R^a betegner en hydrocarbylgruppe, fx alkyl, aryl eller aralkyl. R_{16} betegner fortrinsvis phenoxysulfonyl.

Hvis R_{15} betegner methyl, kan dealkyleringen udføres ved at opvarme forbindelsen med den almene formel XII i vandig ethanolamin ved en temperatur i området 50-200°C. En gruppe $-CH_2CH_2R_{16}$ kan fjernes ved behandling med en base såsom et alkalimetalcarbonat, fx natriumcarbonat eller et alkalimetalhydroxid, fx natriumhydroxid.

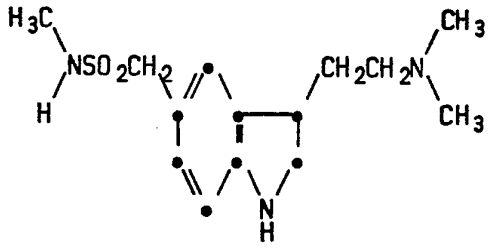
Forbindelser med den almene formel XII, hvor R_{15} betegner methyl, kan fremstilles ved at alkylere 3-aminoethyl- eller 3-methylaminoethyl-forbindelsen svarende til forbindelsen med formlen I, fx som beskrevet for den generelle fremgangsmåde (E).

Forbindelser med den almene formel XII, hvor R_{15} betegner gruppen-$CH_2CH_2R_{16}$, kan fremstilles ved at omsætte den tilsvarende 3-aminoethyl- eller 3-methylaminoethylforbindelse med en forbindelse med den almene formel XIII

$$H_2C=CHR_{16} \qquad \text{XIII}$$

hvor R_{16} er som tidligere defineret, efterfulgt af alkylering af produktet som tidligere beskrevet. Omsætning med forbindelsen med den almene formel XIII kan fx udføres i et vandigt medium og ved en temperatur i området 0-50°C.

Forbindelsen med formlen I kan også fremstilles i overensstemmelse med en yderligere generel fremgangsmåde (G), hvilken fremgangsmåde omfatter dehydrogenering af den tilsvarende indolin med formlen XIV



XIV

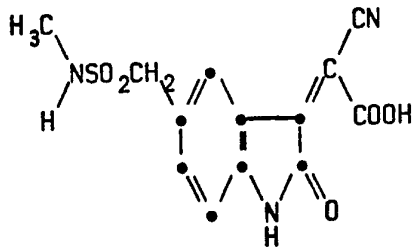
Dehydrogeneringsprocessen kan udføres på konventionel måde, enten katalytisk eller under anvendelse af et egnet oxideringsmiddel.

Oxideringsmidler, der kan anvendes ved denne proces, omfatter quinoner, fx 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon eller 2,3,5,6-tetrachlor-1,4-benzoquinon; og mangandioxid. Katalytisk dehydrogenering af indolinen XIV kan udføres under anvendelse af fx en palladium-, platin- eller nikkelkatalysator såsom palladium på trækul, findelt palladium, platinoxid eller Raney-nikkel.

Hvis der anvendes et oxideringsmiddel, kan dehydrogeneringsreaktionen udføres i et vandigt eller ikke-vandigt reaktionsmedium. Opløsnings-

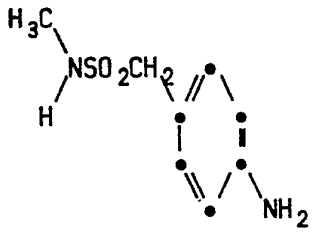
midler, der kan anvendes, omfatter carbonhydrider, fx benzen eller xylen; amider, fx N,N-dimethylformamid; ethere, fx tetrahydrofuran eller dioxan; alkoholer, fx methanol eller ethanol; halogenerede carbonhydrider, fx dichlormethan; og vand eller blandinger deraf. Reaktionen kan udføres ved temperaturer i området fra -50°C til +150°C. Katalytisk dehydrogenering kan udføres i nærværelse eller fraværelse af et opløsningsmiddel og i almindelighed ved høje temperaturer, fx i området 100-300°C. Opløsningsmidler, der kan anvendes, omfatter således inerte højtkogende opløsningsmidler såsom højtkogende carbonhydrider, fx xylen eller isopropyltoluen; og højtkogende ethere, fx phenylether. Det vil være klart, at de nøjagtige reaktionsbetingelser vil afhænge af det anvendte oxidationsmiddel eller den anvendte dehydrogeneringskatalysator.

Indolinen med formlen XIV kan fx fremstilles ved reduktion af den tilsvarende oxindol under anvendelse af fx lithiumaluminiumhydrid i et opløsningsmiddel såsom en ether fx diethylether eller tetrahydrofuran. Oxindolen kan fremstilles ud fra en forbindelse med formlen XV



XV

ved reduktion, fx med hydrogen i nærværelse af en metalkatalysator såsom palladium på trækul og decarboxylering, fx i nærværelse af quinolin til dannelse af den tilsvarende 3-cyanomethyloxindol efterfulgt af reduktion i nærværelse af dimethylamin som beskrevet tidligere ved den generelle fremgangsmåde (C). Forbindelsen med formlen XV kan selv fremstilles på konventionel måde, fx ved at omsætte anilinen med formlen XVI



XVI

med chloral og hydroxylamin til dannelse af et oximinoanilid, cyclisere dette ved behandling med svovlsyre og kondensere den resulterende isatin med cyanoeddikesyre i nærværelse af en base såsom triethylamin og i et egnet opløsningsmiddel, fx dioxan.

Ifølge endnu en generel fremgangsmåde (H) kan forbindelsen med formlen I ifølge opfindelsen eller et salt deraf fremstilles ved at underkaste et beskyttet derivat af opfindelsen med den almene formel I eller et salt deraf en reaktion til fjernelse af beskyttelsesgruppen eller grupperne.

Således kan det på et tidligere trin i reaktionssekvensen til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I eller et salt deraf have været nødvendigt eller ønskeligt at beskytte eventuelle følsomme grupper i molekylet for at undgå uønskede sidereaktioner. Fx kan det være nødvendigt at beskytte indolnitrogenet med fx en aralkylgruppe såsom benzyl.

Efterfølgende fraspaltning af beskyttelsesgruppen kan opnås ved konventionelle fremgangsmåder. Således kan en aralkylgruppe såsom benzyl spaltes ved hydrogenolyse i nærværelse af en katalysator, fx palladium på trækul, eller natrium og flydende ammoniak.

Som det vil være klart, kan det ved nogen af de tidligere beskrevne generelle fremgangsmåder (A)-(G) være nødvendigt eller ønkeligt at beskytte eventuelle følsomme grupper i molekylet som netop beskrevet. Således kan et reaktionstrin, der involverer afbeskyttelse af et beskyttet derivat med den almene formel I eller et salt deraf udføres

efter en hvilken som helst af de tidligere beskrevne fremgangsmåder (A)-(G).

De følgende reaktioner således, i en hvilken som helst hensigtsmæssig rækkefølge, om nødvendigt og/eller ønskeligt, udføres efter fremgangsmåderne (A)-(G):

1) fjernelse af eventuelle beskyttelsesgrupper; og

2) omdannelse af forbindelsen med formlen I eller et salt deraf til et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat (fx hydrat) deraf.

Hvis det ønskes at isolere forbindelsen med formlen I som det fysiologisk acceptable salt, fx som et syreadditionssalt, kan dette opnås ved at behandle den frie base med formlen I med en passende syre (fx ravsyre eller saltsyre) fortrinsvis med en ækvivalent mængde i et egnet opløsningsmiddel, fx vandig ethanol.

Ud over at anvendes som sidste hovedtrin i fremstillingssekvensen, kan de ovenfor antydede generelle fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne også anvendes til indføring af de ønskede grupper på et mellemtrin i fremstillingen af den ønskede forbindelse. Fx kan methylaminosulfonylmethylgruppen i 5-stillingen således dannes enten før eller efter cycliseringen til dannelse af indolkernen. Det bør derfor være klart, at ved sådanne multi-trinprocesser bør rækkefølgen af reaktioner vælges med henblik på, at reaktionsbetingelserne ikke påvirker grupper, der er til stede i molekylet, og som er ønskede i slutproduktet.

Følgende eksempler illustrerer farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen indeholdende 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid-succinat (1:1) som den aktive bestanddel. I disse eksempler er vægten af den aktive bestanddel lig med vægten af succinatet.

Tabletter til oral administration

A. Direkte presning

1.	mg/tablet	til 40 g-blanding
Aktiv bestanddel	49	15,08 g
Magnesiumstearat BP	0,65	0,20 g
Vandfrit lactose	81	24,92 g

Den aktive bestanddel blev sigtet og blandet med den vandfri lactose og magnesiumstearatet. Den resulterende blanding blev presset til tabletter under anvendelse af en Manesty F3-tabletmaskine forsynet med 8 mm konkave stempler.

2.	mg/tablet	til 40 g-blanding
Aktiv bestanddel	49	14,0 g
Magnesiumstearat BP	0,7	0,20 g
Mikrokrystallinsk cellulose NF	91	26,0 g

Den aktive bestanddel blev sigtet og blandet med den mikrokrystallinske cellulose og magnesiumstearatet. Den resulterende blanding blev presset til tabletter under anvendelse af en Manesty F3-tabletmaskine forsynet med 8 mm konkave stempler.

B. Vådgranulering

	mg/tablet
Aktiv bestanddel	7,0
Lactose BP	146,5
Stivelse BP	30,0
Forgelatineret majsstivelse BP	15,0
Magnesiumstearat BP	1,5
Pressevægt	200,0

Den aktive bestanddel sigtes gennem en egnet sigte og blandes med lactose, stivelse og forgelatineret majsstivelse. Der tilsættes

passende mængder rent vand, og pulveret granuleres. Efter tørring sigtes granulerne og blandes med magnesiumstearatet. Granulerne presses derefter til tabletter under anvendelse af stempler med en passende diameter.

Tabletter med andre styrker kan fremstilles ved at ændre forholdet mellem den aktive bestanddel og lactosen eller pressevægten og anvende dertil passende stempler.

Tabletterne kan filmovertrækkes med egnede filmdannende materialer såsom hydroxypropylmethylcellulose under anvendelse af standardteknikker. Alternativt kan tabletterne sukkerovertrækkes eller overtrækkes enterisk.

Kapsler

	mg/tablet
Aktiv bestanddel	49,00
*Stivelse 1500	150,00
Magnesiumstearat BP	1,00
Påfyldningsvægt	200,0

* En form for direkte komprimerbar stivelse.

Den aktive bestanddel sigtes og blandes med excipienserne. Blandingen fyldes i hårde gelatinekapsler, str. nr. 2 under anvendelse af hensigtmæssig maskineri. Der kan fremstilles andre doser ved at ændre påfyldningsvægten og, om nødvendigt, ændre kapselstørrelsen i henhold hertil.

Sirup

Saccharosefrit præparat		mg/5 ml-dosis
Aktiv bestanddel		49,00
Hydroxypropylmethylcellulose USP (viskositetstype 4000)		22,5
Puffer Smagsstof Farve Konserve- ringsmiddel Sødemiddel	)	efter behov
Renset vand BP	op til	5,0 ml

Hydroxypropylmethylcellulosen dispergeres i varmt vand, afkøles og blandes derefter med en vandig opløsning indeholdende den aktive bestanddel og de andre komponenter i præparatet. Den resulterende opløsning justeres til volumen og blandes. Siruppen klares ved filtrering.

Suspension

		mg/5 ml-dosis
Aktiv bestanddel		49,00
Aluminiummonostearat		75,00
Sødemiddel Smagsstof Farvestof	)	efter behov
Fraktioneret kokosnøddeolie	op til	5,00 ml

Aluminiummonostearatet dispergeres i ca. 90% af den fraktionerede kokosnøddeolie. Den resulterende suspension opvarmes til 115°C under omrøring og afkøles derefter. Sødemidlet, smagsstoffet og farvestoffet tilsættes, og den aktive bestanddel dispergeres på hensigtsmæssig måde. Suspensionen fyldes op til volumen med den tilbageværende fraktionerede kokosnøddeolie og blandes.

Sublingual tablet

	mg/tablet
Aktiv bestanddel	49,00
Komprimerbart sukker NF	50,5
Magnesiumstearat BP	0,5
Pressevægt	100,0

Den aktive bestanddel sigtes gennem en egnet sigte, blandes med excipienserne og presses under anvendelse af passende stempler. Der kan fremstilles tabletter med andre styrker ved at ændre enten forholdet mellem aktiv bestanddel og excipienser eller pressevægten og anvende dertil passende stempler.

Suppositorie til rektal administration

Aktiv bestanddel		49,00
* Witepsol H15	op til	1,0 g

* En navnebeskyttet kvalitet af Adeps Solidus Ph. Eur.

En suspension af den aktive bestanddel i smeltet Witepsol fremstilles og fyldes under anvendelse af hensigtsmæssigt maskineri i 1 g's suppositorieforme.

Injektionspræparat til intravenøs administration

		mg/ml
Aktiv bestanddel		0,896
Natriumchlorid, intravenøs infusion, BP, 0,9% vægt/volumen	op til	1 ml

Portionsstørrelse 2500 ml

Den aktive bestanddel blev opløst i en del af den intravenøse natriumchloridinfusionsvæske, opløsningen blev fyldt op til volumen med

den intravenøse natriumchloridinfusionsvæske, og opløsningen blev blandet grundigt. Opløsningen blev fyldt i klare 10 ml's glasampuller type 1 og forseglet under en nitrogenatmosfære ved smeltning af glasset. Ampullerne blev steriliseret ved autoklavering ved 121°C i ikke under 15 minutter.

Til inhalering

Inhaleringspatroner

	mg/patron
Aktiv bestanddel (mikroniseret)	0,56
Lactose BP	25,00

Den aktive bestanddel mikroniseres i en fluid energimølle til et fint partikelstørrelsesområde før blanding med lactose af normal tabletteringskvalitet i en højenergiblander. Pulverblandingen fyldes i hårde gelatinekapsler nr. 3 på en egnet kapslingsmaskine. Patronernes indhold administreres under anvendelse af en pulverinhalator såsom en Glaxo Rotahaler.

Trykaerosol med udmålt dosis

Suspensionsaerosol	mg/udmålt dosis	Pr. dåse
Aktiv bestanddel (mikroniseret)	0,280	73,92 mg
Oliesyre BP	0,020	5,28 mg
Trichlorfluormethan BP	23,64	5,67 g
Dichlordifluormethan BP	61,25	14,70 g

Den aktive bestanddel mikroniseres i en fluid energimølle til et fint partikelstørrelsesområde. Oliesyren blandes med trichlorfluormethanen ved en temperatur på 10-15°C, og det mikroniserede lægemiddel blandes i opløsningen ved hjælp af en højforskydningsblander. Suspensionen måles ud i aluminiumaerosoldåser, og hensigtsmæssige måleventiler, der afgiver 85 mg suspension, krympes på dåserne, hvorefter dichlordifluormethanen trykpåfyldes dåserne gennem ventilerne.

Nasalspray

		% vægt/volumen
Aktiv bestanddel		7,0
Konserveringsmiddel)		efter behov
Natriumchlorid BP)		
Renset vand BP	op til	100
Vægt pr. sprøjt		100 mg (svarende til 7 mg aktiv bestanddel)

Den aktive bestanddel, konserveringsmidlet og natriumchloriden opløses i en del af vandet, opløsningen bringes op til volumen med vandet, og opløsningen blandes grundigt.

pH-Værdien kan, under anvendelse af syre eller alkali, justeres til værdien for optimal stabilitet og/eller for at lette opløsningen af den aktive bestanddel. Alternativt kan der anvendes hensigtsmæssige puffersalte.

Opfindelsen illustreres yderligere ved nedenstående eksempler. "Hyflo" er en filterhjælp. "Reactivials" er 4 ml's, tykvæggede glasbeholdere med skruekapsel og teflonbelagt skive leveret af Pierce og Warriner (UK) Ltd. Chromatografi blev udført enten på konventionel måde under anvendelse af silicagel (Merck, Kieselgel 60, Art. 7734) eller ved "flash"-chromatografi (W.C. Still, M. Kahn og A. Mitra, *J. Org. Chem. 43*, s. 2923, (1978)) på silicagel (Merck 9385) og tyndtlagschromatografi (TLC) på silicagel (Macherly-Nagel, Polygram), medmindre andet er angivet. Følgende forkortelser definerer den eluent, der blev anvendt til chromatografi og TLC:

(A) Ethylacetat/isopropanol/vand/0,88 ammoniak 25:15:8:1
(B) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniak 100:8:1
(C) Ether
(D) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniak 20:8:1
(E) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniak 200:8:1
(F) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniak 50:8:1
(G) Ethanol/ethylacetat/0,88 ammoniak/vand 25:15:2:2
(H) Isopropanol/chloroform/vand/0,88 ammoniak 25:15:2:2
(I) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniak 89:10:1
(J) Methylenchlorid/methanol 97:3
(K) Ethylacetat/hexan 60:40
(L) Methylenchlorid/methanol 95:5
(M) Ether/hexan 4:1
(N) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniak 25:8:1
(O) Eddikesyre/ethylacetat 1:99
(P) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniak 150:8:1.

Mellemprodukter blev rutinemæssigt undersøgt for renhed ved TLC under anvendelse af UV-lys til detektion og sprøjtereagenser såsom kaliumpermanganat ($KMnO_4$). Endvidere blev indoliske mellemprodukter detekteret ved sprøjtning med vandig cerium(IV)sulfat og tryptaminer ved sprøjtning med en opløsning af iodplatinsyre (IPA) eller cerium(IV)-sulfat. Proton (^1H)-NMR-spektre blev optaget enten ved 90 MHz under anvendelse af et Varian EM390-instrument eller ved 250 MHz under anvendelse af et Bruker AM eller WM 250 instrument. s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = quartet og m = multiplet.

Fremstilling 1

1) N-Methyl-4-[2-[2-(phenylthio)ethyliden]hydrazino]benzenmethansulfonamid

En opløsning af 6,05 g (phenylthio)acetaldehyd i 180 ml absolut ethanol blev i løbet af 10 minutter sat til en opløsning af 10 g 4-hydrazino-N-methylbenzenmethansulfonamidhydrochlorid i 180 ml vand under afkøling. Efter at tilsætningen af aldehydet var tilendebragt blev blandingen omrørt ved 5°C i 14 timer. Det udfældede faste stof

blev filtreret fra, vasket med 200 ml vand og 200 ml hexan og tørret i vakuum, hvilket gav 10,95 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 110-112°C. TLC (B) Rf 0,5 ($KMnO_4$).

2) N-Methyl-3-(phenylthio)-1H-indol-5-methansulfonamid

En opløsning af 5 g af produktet fra trin 1) i 300 ml absolut ethanol blev mættet med hydrogenchloridgas (ca. 30 minutter) under afkøling i is/vand-bad, omrørtes ved omgivelsestemperatur i 3 timer og blev derefter filtreret. Hydratet blev koncentreret i vakuum og chromatograferet (flash, E), hvilket gav et skum, der størknede ved trituring med ether til 2,17 g af et amorft pulver. En prøve blev omkrystalliseret af hexan/dichlormethan, hvilket gav titelforbindelsen, smeltepunkt 133-134°C. TLC (B) Rf 0,5 ($KMnO_4$).

3) N-Methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Til en opløsning af 460 mg af produktet fra trin 2) i 50 ml absolut ethanol blev sat 4,6 g Raney-nikkel (50%'s opslæmning i vand, vasket til neutral reaktion med 60 ml deioniseret vand), og reaktionsblandingen blev tilbagesvalet i i alt 16 timer under en atmosfære af nitrogen. Ved afkøling til omgivelsestemperaturen blev supernatanten fjernet, og Raney-nikkel blev ekstraheret med 2 x 50 ml ethanol (som blev bragt til forsigtig tilbagesvaling i 15 minutter under en atmosfære af N_2). De forenede ekstrakter blev filtreret gennem en sand/-celite-kage og koncentreret i vakuum. Chromatografi af remanensen (flash, E), gav 187 mg af en olie, der krystalliserede af ether/-hexan, hvilket gav 90 mg af titelforbindelsen, smeltepunkt 127-129°C. TLC (B) Rf 0,50 ($KMnO_4$).

Fremstilling 2

5-[[(Methylamino)sulfonyl]methyl]-1H-indol-3-eddikesyre

1,0 g 3-(cyanomethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid blev under omrøring under nitrogen opvarmet under tilbagsvaling sammen med 4,5 g kaliumhydroxid i 15 ml vand og 25 ml ethanol i 16 timer. Ethanolen

blev dampet af under reduceret tryk, og den vandige remanens blev fortyndet med 20 ml vand og vasket med 2 x 30 ml ethylacetat. De vandige faser blev gjort sure med 50 ml 2N saltsyre og ekstraheret med 3 x 50 ml ethylacetat; sidstnævnte organiske faser blev vasket med saltvand, tørret over $MgSO_4$ og inddampet, hvilket gav 1,25 g af en olie. Triturering med tør ether gav 0,767 g af titelforbindelsen som et fast stof, smeltepunkt 126-133°C. TLC (O), Rf 0,7 (Ce(IV)).

Fremstilling 3

3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Til en suspension af 0,5 g 3-[-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid i 15 ml trifluoreddikesyre ved -10°C blev der sat 45 ml 1M boran/tetrahydrofurancomplex, idet temperaturen blev holdt under +2°C. Den resulterende suspension blev omrørt ved 0°C i 5 minutter, hældt ud i 50 ml mættet kaliumcarbonat og ekstraheret med 2 x 20 ml ethanol. Den ethanoliske ekstrakt blev inddampet, og remanensen blev oprenset ved søjlechromatografi (A), hvilket gav 80 mg af titelforbindelsen som en olie. TLC (N), Rf 0,53 (IPA, Ce(IV)).

Medmindre andet er angivet, illustrerer følgende eksempler fremstillingen af 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid og salte deraf.

EKSEMPEL 1

Forbindelse med ravsyre (2:1) (hemisuccinat)

En opløsning af 16,5 g 3-(cyanomethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid i 200 ml 15% vægt/vægt methanolisk dimethylamin og 300 ml 33% vægt/vægt ethanolisk dimethylamin blev hydrogeneret ved stuetemperatur over 16 g 10%'s forreduceret palladiumoxid på trækul i 100 ml ethanol i 24 timer. Suspensionen blev filtreret gennem Hyflo og inddampet i vakuum, hvilket gav 16 g af et fast stof, der blev tritu-

reret med 500 ml diethylether. Det faste stof (13,5 g) blev opsamlet ved filtrering og opløst i 200 ml varm absolut ethanol og filtreret. Til det varme filtrat blev sat en opløsning af 2,7 g ravsyre i 50 ml methanol. De dannede krystaller blev fjernet ved filtrering, hvilket gav 12,2 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 158-159°C. TLC (D) Rf 0,5 (IPA).

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{21}N_3O_2S)_2.C_4H_6O_4$:	C 54,2	H 6,8	N 11,9
Fundet:	C 54,0	H 6,7	N 11,7

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6), 2,37 (2H, s, $C\underline{H}_2CO_2H$), 2,40 [6H, s, $N(C\underline{H}_3)_2$], 2,58 (3H, s, $NHC\underline{H}_3$), 2,7-3,0 (4H, m, $C\underline{H}_2C\underline{H}_2N$), 4,38 (2H, s, $C\underline{H}_2SO_2$), 6,85 (1H, brs, $N\underline{H}CH_3$), og aromatiske signaler ved 7,11 (1H, brd), 7,22 (1H, brs), 7,36 (1H, d), 7,55 (1H, brs) og 10,94 (1H, brs).

EKSEMPEL 2

Forbindelse med ravsyre (1:1)

En opløsning af 2 g 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid og 0,564 g natriumcyanoborhydrid i 37,5 ml methanol og 2,246 g eddikesyre blev behandlet ved ca. 12°C med en opløsning af 1,25 ml 36%'s vægt/volumen vandig formaldehyd i 8,85 ml methanol. Den resulterende opløsning blev omrørt ved 22°C i 2 timer efterfulgt af tilsætning af 6,5 ml 2N natriumhydroxidopløsning og 0,1 g natriumborhydrid. Der blev sat 7 ml 2N saltsyre til reaktionsblandingen, som derefter blev inddampet fri for methanol og fortyndet med vand op til 25 ml. Der blev tilsat fast kaliumcarbonat indtil en pH-værdi på 7, opløsningen blev vasket med ethylacetat og ethylacetatekstrakterne blev vasket med vand. Vandfasen og vaskefaserne blev forenet, mættet med kaliumcarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne blev tørret over $MgSO_4$ og inddampet til en fast remanens (1,8 g). 1,67 g af remanensen blev omkrystalliseret af 16,7 ml isopropanol, hvilket gav 1,307 g krystallinsk base, hvoraf 1,297 g blev opløst i 13 ml IMS og behandlet med en varm opløsning af 0,518 g ravsyre i 13 ml IMS. Den resulterende opløsning blev afkølet, og det udfældede faste stof blev filtreret fra og tørret, hvilket gav

1,737 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 165-166°C. NMR og TLC [(G),Rf 0,5 (IPA)] var i overensstemmelse med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 3

3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (base)

Opløsninger af 7,1 g natriumborhydrid i 100 ml vand og 50 ml 36%'s vægt/volumen formalin i 50 ml methanol blev sat til en opløsning af 10 g 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid i 200 ml methanol ved 15-21°C og i løbet af 0,75 time. Der blev tilsat 75 ml 2N saltsyre, og blandingen blev i vakuum koncentreret til 150 ml. Der blev tilsat yderligere 50 ml 2N saltsyre. Blandingen blev gjort basisk med 60 g kaliumcarbonat og ekstraheret med 2 x 150 ml ethylacetat. De forenede ekstrakter blev tørret over $MgSO_4$ og koncentreret i vakuum, hvilket gav 10,7 g af titelforbindelsen som et fast stof, smeltepunkt 169-171°C. TLC (G), Rf 0,5 (UV) og NMR-spektret var i overensstemmelse med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 4

1) N,N-Dimethyl-5-[2-[(methylamino)sulfonyl]methyl]-α-oxo-1H-indol-3-acetamid

0,112 ml oxalylchlorid blev sat til en omrørt opløsning af 270 mg N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid forurenet med phthalimid (ca. 40% vægt/vægt) i tørt tetrahydrofuran under nitrogen, og omrøringen blev fortsat ved stuetemperatur i 1,75 time. Gasformig dimethylamin blev boblet gennem reaktionsblandingen i 15 minutter, og omrøringen blev fortsat ved stuetemperatur i yderligere 15 minutter. Blandingen blev hældt ud i 50 ml 2N saltsyre og ekstraheret med 3 x 20 ml ethylacetat; de organiske faser blev vasket med saltvand, tørret over $MgSO_4$ og inddampet, hvilket gav 222 mg af et skum. Oprensning ved flash-

chromatografi (J) gav 126 mg af titelforbindelsen som et fast stof, smeltepunkt 157-159°C. TLC (L) Rf 0,15 (UV).

2) 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

77 mg af produktet fra trin 1) blev opvarmet under tilbagesvaling med 90 mg lithiumaluminiumhydrid i 15 ml tørt tetrahydrofuran under omrøring og under nitrogen i 4 timer. Efter afkøling til stuetemperatur blev der forsigtigt og under nitrogen tilsat 0,09 ml vand efterfulgt af 0,18 ml 2N vandig natriumhydroxid og yderligere 0,18 ml vand. Bundfaldet blev filtreret fra, og filtratet blev inddampet, hvilket gav 53 mg af en olie, som ved sit NMR-spektrum og TLC-data påvistes som værende identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 5

1) 3-(Chloracetyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Til 800 mg N,N-diethyl-chloracetamid ved 0°C blev i løbet af 30 sekunder sat 250 µl phosphoroxychlorid. Efter at tilsætningen var tilendebragt blev blandingen omrørt ved 0°C i 15 minutter og derefter ved stuetemperatur i 20 minutter. 300 mg af produktet fra fremstilling 1 blev tilsat ved 0°C, og blandingen blev opvarmet til 65°C, hvorved det opløstes. Blandingen blev holdt i 2 timer ved denne temperatur og derefter hældt ud i ca. 5 g is og 5 ml chloroform og omrørt kraftigt i 1 time. Et fast stof blev frafiltreret, vasket med 50 ml vand og 100 ml hexan og tørret i vakuum, hvilket gav 192 mg af titelforbindelsen. TLC (B) Rf 0,42 ($KMnO_4$).

^1H NMR δ(DMSO-d_6), 2,58 (3H, d, NHC<u>H</u>$_3$), 4,45 (2H, s, C<u>H</u>$_2SO_2$), 4,92 (2H, s, C<u>H</u>$_2$Cl), 6,88 (1H, q, NH) og aromatiske signaler ved 7,29 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 8,23 (1H, brs), 8,50 (1H, d) og 12,30 (1H, brs, indol NH).

2) 3-[(Dimethylamino)acetyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

En opløsning af 160 mg af produktet fra trin 1) i 30 ml ethanolisk dimethylamin (33% vægt/volumen opløsning i ethanol) blev opvarmet til tilbagesvaling i 2 timer. Efter afkøling til stuetemperatur blev opløsningsmidlet fjernet i vakuum, og remanensen blev chromatograferet (B), hvilket gav 55 mg af titelforbindelsen, smeltepunkt 230°C (sønderdeling). TLC (B) Rf 0,14 (IPA).

3) 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Til en suspension af 46,5 mg af produktet fra trin 2) i 5 ml 1-propanol blev sat 62 mg natriumborhydrid. Reaktionsblandingen blev bragt til tilbagesvaling i 3 timer, hvorefter der blev tilsat en yderligere mængde på 60 mg af borhydridet. Efter tilbagesvaling i yderligere 1 time fik blandingen lov at køle af til omgivelsestemperatur og blev stoppet med 10 ml 2N HCl. Den vandige opløsning blev vasket med 5 ml ethylacetat og derefter neutraliseret (mættet $NaHCO_3$-opløsning) og ekstraheret med 3 x 15 ml ethylacetat. De forenede ekstrakter blev tørret over $MgSO_4$) og koncentreret i vakuum, og remanensen blev chromatograferet (F) hvilket gav 2 mg af titelforbindelsen som en gummi, som ved TLC (F) og NMR [(F), Rf 0,34, ($KMnO_4$)] blev vist at være identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 6

1) N,N-Dimethyl-5-[[(methylamino)sulfonyl]methyl]-1H-indol-3-acetamid

Til en opløsning af 0,3 g af produktet fra fremstilling 2 i 20 ml tetrahydrofuran blev sat 0,24 g 1,1'-carbonyldiimidazol, og der blev omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Blandingen blev derefter behandlet med 20 ml tetrahydrofuran mættet med dimethylamin og fik derefter lov at henstå ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Den resulterende suspension blev behandlet med 1 ml koncentreret ammoniumhydroxid (d = 0,88), opløsningsmidlet blev dampet af, og remanensen blev oprenset ved søjlechromatografi (B). Titelforbindelsen blev vundet som 0,18 g af et amorft fast stof TLC (B) Rf 0,4 (Ce(IV)).

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6), 2,56 (3H, d, NHMe), 2,84 & 3,04 (6H, s+s, CONMe$_2$), 3,74 (2H, s, CH$_2$CO), 4,33 (2H, s, CH$_2$SO$_2$), 6,81 (1H, q, NH Me), og aromatiske signaler ved 7,11 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,57 (1H, brs) og 11,00 (1H, brs, indol NH).

2) 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Til en blanding af 0,2 g lithiumaluminiumhydrid i 10 ml tørt tetrahydrofuran blev sat 0,17 g af produktet fra trin 1), og den resulterende blanding blev opvarmet ved tilbagesvaling i 16 timer. Overskuddet af lithiumaluminiumhydrid blev ødelagt med 2 ml vand, reaktionsblandingen blev delt mellem 10 ml kaliumcarbonat og 10 ml ethanol, og ethanolfasen blev inddampet til tørhed. Remanensen blev oprenset ved søjlechromatografi (F), hvilket gav 0,12 g af titelforbindelsen som en olie, som ved NMR og TLC blev påvist som værende identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 7

1) Phenylmethyl-methyl[2-[5-[[(methylamino)sulfonyl]methyl]-1H-indol-3-yl]ethyl]carbamat

Til en kold (isbad) opløsning af 0,55 g N-methyl-3-[(2-methylamino)-ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid i 15 ml 2N natriumcarbonat og 10 ml tetrahydrofuran blev sat 0,3 ml benzylchlorformiat, og den resulterende suspension blev omrørt ved stuetemperatur natten over. Den blev derefter hældt ud i is og ekstraheret med 3 x 30 ml dichlormethan, og ekstrakterne blev tørret over $MgSO_4$ og koncentreret. Remanensen blev oprenset ved søjlechromatografi (C), hvilket gav 0,58 g af titelforbindelsen som et skum.

TLC (C) Rf 0,3 (Ce^{IV}, $KMnO_4$).
^{1}H NMR δ(DMSO-d_6 ved 330K), 2,58 (3H, s, NHMe), 2,93 (3H, s, N-Me), 2,98 (2H, m, NCH$_2$CH$_2$), 3,60 (2H, m, NCH$_2$CH$_2$), 4,35 (2H, s, CH$_2$SO$_2$), 5,12 (2H, s, CH$_2$Ph), 6,59 (1H, brs, NH CH$_3$), og aromatiske signaler

ved 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,5 (6H, m), 7,58 (1H, brs) og 10,80 (1H, brs, indol NH).

1) 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

En blanding af 0,2 g af produktet fra trin 1) og 0,3 g lithiumaluminiumhydrid i 50 ml tørt tetrahydrofuran blev opvarmet ved tilbagesvaling i 6 timer og derefter afkølet, og overskuddet af lithiumaluminiumhydrid blev sønderdelt ved tilsætning af 5 ml vand. Den resulterende suspension blev mættet med fast kaliumcarbonat og ekstraheret med 2 x 30 ml ethanol. Opløsningsmidlet blev inddampet, og remanensen blev oprenset ved søjlechromatografi (F), hvilket gav 67 mg af en olie, som ved NMR og TLC [(D), Rf 0,5] påvistes at være identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 8

Forbindelse med ravsyre (2:1)

1) 4-[2-[4-(Dimethylamino)butyliden]hydrazino]-N-methylbenzenmethansulfonamid

8,32 g 4,4-dimethoxy-N,N-dimethylbutanamin blev sat til en omrørt suspension af 10 g 4-hydrazino-N-methylbenzenmethansulfonamidhydrochlorid i 25 ml vand og 5 ml 2N saltsyre. Der blev tilsat yderligere 15 ml 2N saltsyre i opløsning (pH 1,5-2), som blev omrørt i 2,5 time ved stuetemperatur. Der blev tilsat 150 ml chloroform efterfulgt af 150 ml 2N natriumcarbonatopløsning i portioner på 25 ml. Faserne blev adskilt, og den vandige fase blev yderligere ekstraheret med 150 ml chloroform. De forenede organiske ekstrakter blev tørret over $MgSO_4$) og koncentreret i vakuum, hvilket gav 12,4 g af titelforbindelsen som et skum. TLC aluminiumoxid (E), Rf 0,45.

2) 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, forbindelse med ravsyre (2:1)

En blanding af 20 g polyphosphatester og 4 g af produktet fra trin 1) i 80 ml chloroform blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer. Reaktionsblandingen blev ekstraheret med 2 x 100 ml vand, de vandige ekstrakter vasket med 50 ml chloroform, derefter gjort basisk til pH 11 ved hjælp af fast kaliumcarbonat og ekstraheret med 3 x 100 ml ethylacetat. De forenede organiske ekstrakter blev tørret over $MgSO_4$ og koncentreret i vakuum, hvilket efterlod 2,5 g af et skum, som blev chromatograferet (F), hvilket gav 1,13 g af tryptaminen som en olie, som langsomt krystalliserede ved henstand. 0,22 g ravsyre i 4 ml varm methanol blev sat til en varm opløsning af 1,1 g af tryptaminen i 21 ml absolut ethanol, og blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling under omrøring, hvilket gav en opløsning. Opløsningen fik under omrøring lov at køle af til stuetemperatur, og den resulterende suspension blev yderligere afkølet i isbad i 2 timer. Det faste stof blev filtreret fra, vasket med 25 ml ethanol, hvilket gav 0,83 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 152-155°C, som ud fra dets NMR-spektrum og TLC blev påvist som værende identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 9

1) 3-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

En blanding af 0,5 g af produktet fra fremstilling 2 og 1 g lithiumaluminiumhydrid i tørt tetrahydrofuran blev opvarmet ved tilbagesvaling i 16 timer. Overskuddet af hydridet blev ødelagt med 2 ml vand, og den resulterende suspension blev delt mellem 10 ml mættet kaliumcarbonat og 10 ml ethanol. Den organiske fase blev inddampet til tørhed, og remanensen blev oprenset ved søjlechromatografi (B), hvilket gav 0,2 g af titelforbindelsen som et fast stof. TLC (P) Rf 0,2 ($KMnO_4$, Ce^{IV}).

^1H NMR δ(DMSO-d_6), 2,56 (3H, d, NHMe), 2,87 (2H, m, CH_2CH_2OH), 3,67 (2H, m, CH_2CH_2OH), 4,37 (2H, s, CH_2SO_2), 6,81 (1H, m, NH Me), og aromatiske signaler mellem 7,09 og 10,90.

2) 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Til en kold opløsning af 70 mg af produktet fra trin 1) i 2 ml pyridin (is/salt-bad) blev sat en kold opløsning af 1 ml thionylchlorid i 3 ml pyridin (is/salt-bad), og den resulterende opløsning blev omrørt i 0,5 time, hvorunder temperaturen steg til +10°C. Reaktionen blev derefter standset med is, gjort sur med koncentreret saltsyre og ekstraheret med 3 x 20 ml dichlormethan. Inddampning af opløsningsmidlet gav 30 mg 3-(2-chlorethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid som en olie, som blev opløst i 5 ml 33% vægt/volumen ethanolisk dimethylamin og opvarmet i en "reactivial" i 4 timer ved 100°C. Inddampning af opløsningsmidlet gav en olie, som det ved TLC [(F), Rf 0,35] påvistes indeholdt produktet fra eksempel 1.

I et andet eksperiment blev 3-(2-chlorethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid vundet rent som en olie efter chromatografi (B).

^{1}H NMR δ(DMSO-d_6), 2,60 (3H, d, NHMe), 3,20 (2H, m, CH_2CH_2Cl), 3,90 (2H, m, CH_2CH_2Cl), 4,40 (2H, s, CH_2SO_2), 6,87 (1H, brs, NH Me), og aromatiske signaler mellem 7,15 og 11,08.

EKSEMPEL 10

Methylamin blev boblet gennem en opløsning af 0,223 g phenyl-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonat i vandfri pyridin. Opløsningen blev derefter opvarmet i en autoklave ved 120°C (oliebadstemperatur) i 16 timer. Pyridinen blev fjernet ved rotationsinddampning, og den tilbageværende gummi blev oprenset ved chromatografi (F). Inddampning af de relevante fraktioner gav 0,11 g af en delvis krystallinsk gummi, som ved kradsning størknede og gav 0,1 g af et pulver, smeltepunkt 169-172°C, som ved NMR og TLC [(F), Rf 0,4 (IPA)] blev påvist som værende identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 11

En opløsning af 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid i 5 ml vandfri tetrahydrofuran (THF) blev behandlet med 0,16 ml

af en 1M opløsning af tetra-n-butylammoniumfluorid i THF og omrørt ved stuetemperatur i 25 ml. Der blev tilsat 0,01243 ml propylenoxid efterfulgt af 0,005 ml methyliodid, og opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur. Efter 3 timer viste TLC [(N), Rf 0,7] tilstedeværelsen af produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 12

Til en kold (isbad) opløsning af 0,3 g N-methyl-3-[2-(methylamino)-ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid i 10 ml ethanol blev sat 0,07 ml methyliodid, og den resulterende opløsning blev omrørt ved omgivelsestemperatur natten over. Den blev derefter ved hjælp af fortyndet saltsyre gjort sur til pH 1 og ekstraheret med 25 ml ethylacetat, og den sure fase blev delt mellem 20 ml mættet kaliumcarbonat og 20 ml ethanol. Ethanolfasen blev inddampet, og remanensen blev oprenset ved søjlechromatografi (F), hvilket gav 30 mg af en olie, som ved NMR og TLC [(D), Rf 0,5] blev påvist som værende identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 13

0,16 ml iodmethan blev sat til en omrørt blanding af 0,2 g 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid og 0,14 g natriumhydrogencarbonat i 10 ml methanol. Blandingen blev omrørt ved 22°C i 2 timer og ved tilbagesvaling i 16 timer. Der blev tilsat yderligere 0,5 ml iodmethan, og blandingen blev omrørt ved tilbagesvaling i yderligere 2 timer. Blandingen blev filtreret, og opløsningsmidlet blev fjernet ved destillering ved reduceret tryk, hvilket gav en olie indeholdende N,N,N-trimethyl-5-[[(methylamino)sulfonyl]methyl]-1H-indol-3-ethanaminiumiodid. Der blev tilsat 20 ml 50%'s vandig ethanolamin, og blandingen blev opvarmet ved tilbagesvaling i 1 time. Vandet blev destilleret af, og den resulterende opløsning blev opvarmet ved 100°C i 1 time. Der blev tilsat 25 ml vand, 25 ml ethylacetat og 10 g vandfrit kaliumcarbonat. Blandingen blev rystet og fik lov at skille sig i tre faser. Den øverste ethylacetatfase blev opsamlet, vasket med 5 ml vand og tørret over $MgSO_4$, og opløsnings-

midlet blev fjernet ved destillering ved reduceret tryk, hvilket gav 0,1 g af titelforbindelsen som en gummi, som ved TLC [(D) Rf 0,75 (IPA)] påvistes som værende identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 14

Til en opløsning af 40 mg af produktet fra fremstilling 3 i 20 ml dioxan blev sat 35 mg 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon, og blandingen blev opvarmet ved tilbagesvaling i 2 timer. Den blev afkølet, delt mellem 20 ml mættet kaliumcarbonat og 20 ml ethanol, og den organiske fase blev inddampet til en olie (10 mg), som det ved TLC [(F), Rf 0,31] påvistes indeholdt produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 15

1) 3-(Cyanomethyl)-N-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid

0,4 g 3-(cyanomethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid blev opløst i 10 ml redestilleret dimethylformamid og behandlet med 0,132 g natriumhydrid (80%'s dispersion i olie). Efter 0,5 time blev den omrørte suspension afkølet til -30°C og behandlet med 0,19 g destilleret benzylchlorid. Blandingen fik lov at varme op til 10°C, blev omrørt i 1 time og derefter hældt ud i 10 g is. Suspensionen blev filtreret, og det faste stof blev opsamlet og vasket med 20 ml vand og 30 ml cyclohexan. Det faste stof blev oprenset ved chromatografi (M), og de relevante fraktioner blev forenet og inddampet i vakuum til 20 ml, hvorved et fast stof krystalliserede ud, som blev opsamlet og tørret, hvilket gav 0,12 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 133-135°C. TLC (M), Rf 0,4, ($KMnO_4$).

2) 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1-(phenylmethyl)-1H-indol- 5-methansulfonamid

En opløsning af 100 mg af produktet fra trin 1) i 3 ml 33%'s vægt/vægt ethanolisk dimethylamin blev hydrogeneret over 100 mg forre-

duceret 10%'s tør palladiumoxid på carbon i 10 ml ethanol i 4 timer ved 21°C. Katalysatoren blev filtreret fra (Hyflo), og opløsningsmidlet blev inddampet i vakuum, hvilket gav 100 mg af en gummi, som blev oprenset ved chromatografi (B), hvilket gav 0,85 mg af titelforbindelsen som et skum. TLC (B) Rf 0,3.

3) 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Til en omrørt opløsning af ca. 15 mg natrium i 3 ml flydende ammoniak afkølet til -60°C blev dråbevis sat 75 mg af produktet fra trin 2) i 1 ml tetrahydrofuran. Efter 5 minutter blev der tilsat 0,5 ml methanol og 0,2 g ammoniumchlorid, og ammoniakken blev dampet bort ved 40°C. Blandingen blev koncentreret i vakuum, hvilket gav 0,8 g af et fast stof, som blev oprenset ved chromatografi (F), hvilket gav 20 ml af titelforbindelsen som et pulver, smeltepunkt 160-165°C, som ved NMR og TLC [(F), Rf 0,4] blev påvist som værende identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 16

Forbindelse med fumarsyre (2:1)

En varm opløsning af 590,8 mg af produktet fra eksempel 3 i 7 ml IMS blev på én gang behandlet med en varm opløsning af 128 mg fumarsyre i 8,0 ml IMS, og blandingen blev afkølet til 25°C. Den resulterende suspension blev omrørt under isafkøling i 30 minutter og filtreret. Filterkagen blev vasket med 2 ml IMS og tørret i vakuum, hvilket gav 619 mg af titelforbindelsen, smeltepunkt 204,5-206°C (sønderdeling).

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{21}N_3O_2S)_2.C_4H_4O_4$:	C 54,4	H 6,6	N 11,9
Fundet:	C 54,1	H 6,7	N 11,7

EKSEMPEL 17

Forbindelse med benzoesyre

En varm opløsning af 590,8 mg af produktet fra eksempel 3 i 7 ml IMS blev på én gang behandlet med en varm opløsning af 244 mg benzoesyre i 2 ml IMS. Opløsningen fik lov at køle af til 25°C. Den resulterende suspension blev omrørt under isafkøling i 20 minutter og filtreret. Filterkagen blev vasket med 0,5 ml IMS og tørret i vakuum, hvilket gav 653 mg af titelforbindelsen, smeltepunkt 173-175°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{21}N_3O_2S.C_7H_6O_2$: C 60,4 H 6,5 N 10,1

Fundet: C 60,3 H 6,6 N 9,9.

EKSEMPEL 18

Forbindelse med methansulfonsyre (1:1)

En opløsning af 0,213 g methansulfonsyre i 3 ml varm IMS blev sat til en omrørt opløsning af 0,597 g af produktet fra eksempel 3 i 9 ml varm IMS. Den resulterende omrørte opløsning fik lov at køle af til stuetemperatur i løbet af 1 time og blev afkølet i isbad i 20 minutter, og blandingen blev derefter filtreret. Titelsaltet blev vundet som 0,642 g af et fast stof, smeltepunkt 186-188,5°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{21}N_3O_2S.CH_4O_3S$: C 46,0 H 6,4 N 10,7

Fundet: C 46,0 H 6,6 N 10,6

TLC (H) Rf 0,23 (sporurenhed), 0,52; (IPA, Ce(IV)).

EKSEMPEL 19

Forbindelse med ravsyre (1:1)

En varm klaret opløsning af 1,26 g ravsyre i 10 ml IMS blev sat til en omrørt klaret opløsning af 3,14 g af produktet fra eksempel 3 i 60 ml IMS ved 70°C. Fast stof begyndte at krystallisere ud næsten øje-

blikkeligt, og blandingen fik lov at køle af til 30°C. Den omrørte blanding blev yderligere afkølet i 45 minutter i isbad. Det faste stof blev filtreret fra, vasket med 35 ml kold ethanol og tørret i vakuum, hvilket gav 4,17 g af titelforbindelsen, smeltepunkt 164-165°C. TLC (D) Rf 0,7 (IPA, Ce(IV)).

^1H NMR og GLC viser, at produktet indeholder 5,52% vægt/vægt ethanol (0,52 mol).

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{21}N_3O_2S.C_4H_6O_4.0.52C_2H_6O$: C 52,25 H 6,95 N 9,6

Fundet: C 51,7 H 6,95 N 9,8

EKSEMPEL 20

Forbindelse med hydrogenchlorid (1:1)

0,18 ml koncentreret saltsyre blev sat til en omrørt opløsning af 504 mg af produktet fra eksempel 3 i 4 ml IMS ved 65°C. Blandingen fik lov at køle af til 25°C, hvor et fast stof krystalliserede ud. Der blev afkølet med is, og det faste stof blev opsamlet ved filtrering. Kagen blev vasket med 2 x 1 ml IMS og tørret ved reduceret tryk, hvilket gav 517 mg af titelforbindelsen, smeltepunkt 214-215°C. TLC (G), Rf 0,47 (IPA).

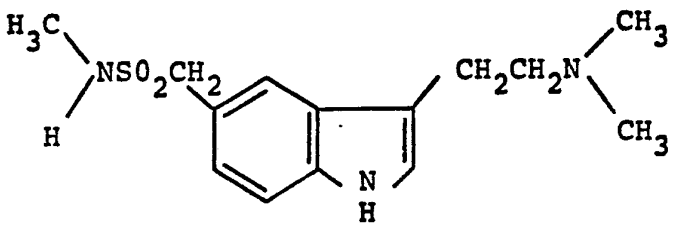
Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{21}N_3O_2S.HCl$: C 50,5 H 6,7 N 12,7

Fundet: C 50,75 H 6,8 N 12,6

PATENTKRAV

1. 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid med formlen I



I

og fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at det fysiologisk acceptable salt er et syreadditionssalt dannet med en organisk eller uorganisk syre.

3. Forbindelse ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t ved, at det fysiologisk acceptable salt er et hydrochlorid, hydrobromid, sulfat, nitrat, phosphat, formiat, mesylat, citrat, benzoat, fumarat, maleat eller succinat.

4. Forbindelse ifølge krav 3,
k e n d e t e g n e t ved, at det fysiologisk acceptable salt er 1:1-succinatet.

5. Farmaceutisk præparat,
k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel omfatter mindst én forbindelse valgt blandt en forbindelse med formlen I som defineret i krav 1 og dens fysiologisk acceptable salte og solvater sammen med mindst én farmaceutisk acceptabel bærer eller excipiens.

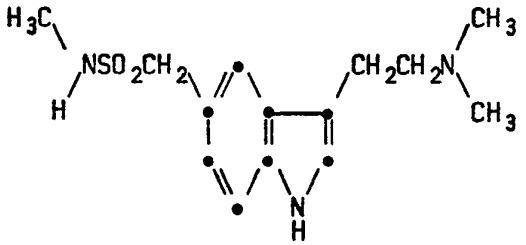
6. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at det er formuleret til oral administration til mennesker.

7. Farmaceutisk præparat ifølge krav 6,
k e n d e t e g n e t ved, at det er formuleret i enhedsdosisformer omfattende 0,1-100 mg aktiv bestanddel.

8. Farmaceutisk præparat ifølge krav 7,
k e n d e t e g n e t ved, at det er formuleret på enhedsdosisform omfattende 2-40 mg aktiv bestanddel.

9. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5,
k e n d e t e g n e t ved, at det yderligere omfatter ét eller flere terapeutiske midler valgt blandt analgetika, antiinflammatoriske midler og anti- kvalmemidler.

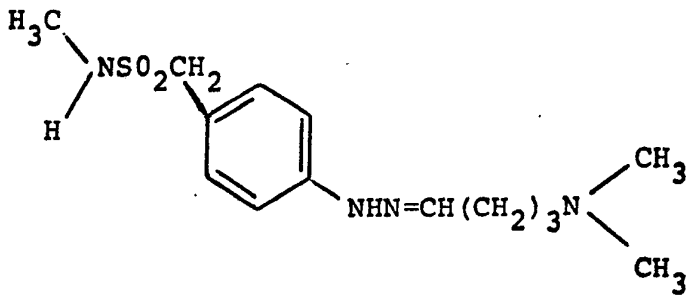
10. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formlen I



I

eller et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat deraf,
k e n d e t e g n e t ved, at

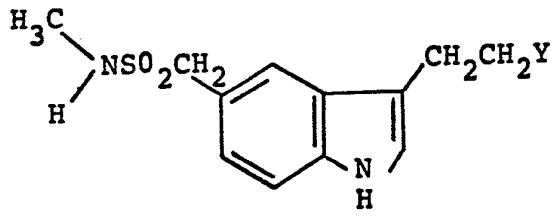
(A) en forbindelse med formlen II



II

cycliseres, eller

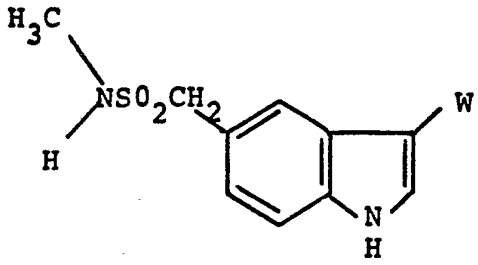
(B) en forbindelse med den almene formel V



V

hvor Y betegner en let udskiftelig gruppe eller et beskyttet derivat deraf, omsættes med dimethylamin; eller

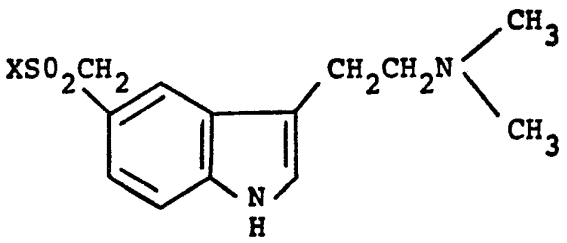
(C) en forbindelse med den almene formel VIII



VIII

hvor W er en gruppe, der er i stand til at blive reduceret til dannelse af dimethylaminoethylgruppen, eller et salt eller beskyttet derivat deraf reduceres; eller

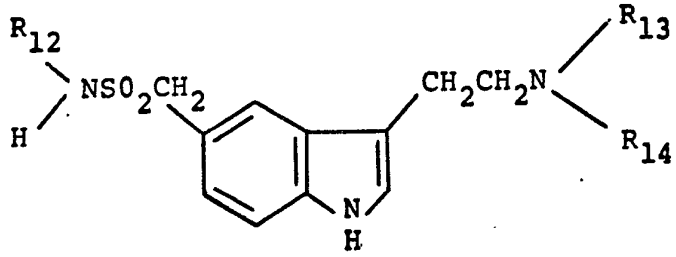
(D) en forbindelse med den almene formel IX



IX

hvor X betegner et let fraspalteligt atom eller en let fraspaltelig gruppe, eller et salt deraf
omsættes med methylamin; eller

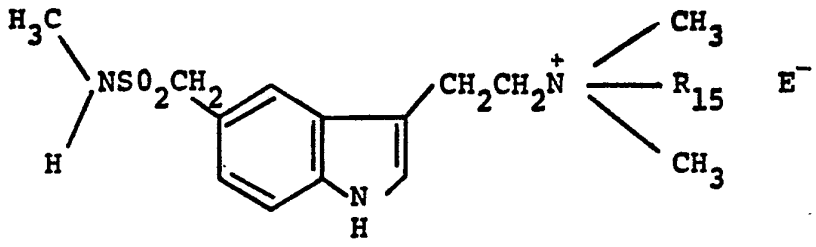
(E) en forbindelse med den almene formel XI



XI

hvor R_{12}, R_{13}, og R_{14} hver betegner hydrogen eller methyl, idet mindst én af R_{12}, R_{13} og R_{14} betegner hydrogen, omsættes med et methyleringsmiddel; eller

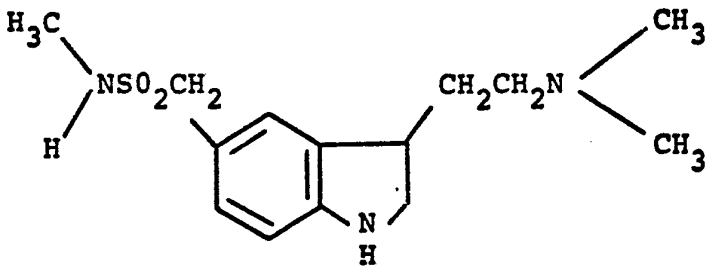
(F) et kvaternært ammoniumsalt med den almene formel XII



XII

hvor R_{15} betegner methyl eller gruppen $-CH_2CH_2R_{16}$, hvor R_{16} betegner en elektrontiltrækkende gruppe, og E^- betegner en anion, dealkyleres; eller

(G) en indolin med formlen XIV



XIV

dehydrogeneres; eller

(H) et beskyttet derivat af forbindelsen med formlen I eller et salt deraf underkastes en reaktion til fjernelse af beskyttelsesgruppen eller -grupperne;

og, om nødvendigt eller ønskeligt, den resulterende forbindelse med formlen I eller et salt deraf underkastes én eller to yderligere reaktioner omfattende

1) fjernelse af eventuelle beskyttelsesgrupper; og

2) omdannelse af forbindelsen med formlen I eller et salt deraf til et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat deraf.