

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 165976 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2141/90

(51) Int.Cl.5

C 07 D 209/14

(22) Indleveringsdag: 06 sep 1990

(24) Løbedag: 01 dec 1983

(41) Alm. tilgængelig: 06 sep 1990

(44) Fremlagt: 22 feb 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 5546/83

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *Glaxo Group Limited; Clarges House, 6-12 Clarges Street; London W1Y 8DH, GB

(72) Opfinder: Michael Dennis *Dowie; GB, Ian Harold *Coates; GB

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

(54) 5-Aminosulfonyl-methyl-indolderivater og farmaceutiske præparater med indhold deraf

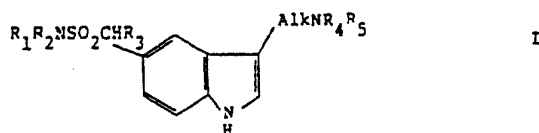
(56) Fremdragne publikationer

DE off.g.skrift nr. 3131728

(57) Sammendrag:

2141-90

5-Aminosulfonylmethylindolderivat med den almene formel I



hvor

R₁, R₄ og R₅ er ens eller forskellige og hver er hydrogen eller C₁₋₃-alkyl;

R₂ er hydrogen, C₁₋₃-alkyl, C₃₋₄-alkanyl eller ar(C₁₋₂)alkyl; og

R₃ er hydrogen,

Alk er en alkylenkæde, der indeholder to eller tre carbonatomer, og som kan være usubstitueret eller substitueret med højst to C₁₋₃-alkylgrupper, og

fysiologisk acceptable salte og solvater deraf.

DK 165976 B

fortsættes

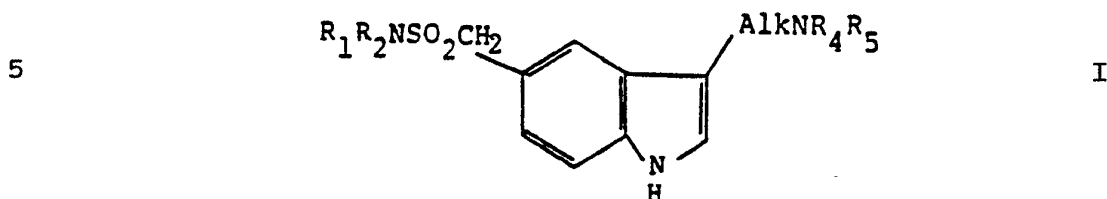
2141-90

De fremstillede forbindelser er potentielt nyttige til behandling af migræne og kan formuleres som farmaceutiske præparater på konventionel måde.

Der beskrives forskellige fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne, deriblandt en Fischer-indolcycliseringsproces.

Den foreliggende opfindelse angår farmaceutisk aktive indolderivater.

Ved den foreliggende opfindelse tilvejebringes 5-aminosulfonylmethylindolderivater med den almene formel I



hvor

R_1 , R_4 og R_5 er ens eller forskellige og hver er hydrogen eller C_{1-3} -alkyl;

R_2 er hydrogen, C_{1-3} -alkyl, C_{3-4} -alkenyl eller $ar(C_{1-2})$ -alkyl; og

Alk er en alkylenkæde, der indeholder to eller tre carbonatomer, og som eventuelt er substitueret med højst to C_{1-3} -alkylgrupper, og
fysiologisk acceptable syreadditionssalte og solvater
deraf.

Alle optiske isomerer af forbindelser med den almene formel I og blandinger deraf omfattende racemiske blandinger deraf er omfattet af opfindelsen.

I den almene formel I kan alkyl for R_1 som nævnt indeholde
1-3 carbonatomer. Eksempler på alkyl omfatter methyl,
ethyl, propyl og isopropyl. Alkenyl indeholder som anført 3
eller 4 carbonatomer, og eksempler derpå omfatter propenyl
og butenyl. Betegnelsen aryl, anvendt ved betegnelsen
aralkyl, betegner fortrinsvis phenyl. Eksempler på aralkyl
omfatter benzyl og phenethyl.

Hensigtsmæssige fysiologisk acceptable syreadditionssalte af indolerne med den almene formel I omfatter salte dannet med organiske eller uorganiske syrer såsom fx hydrochlorider, hydrobromider, sulfater, fumarater, maleater og

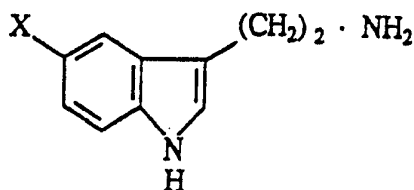
succinater. Andre salte kan være nyttige ved fremstillingen af forbindelserne med den almene formel I, fx creatinin-sulfataddukter.

Det antages i almindelighed, at smerten ved migræne er af
5 vaskulær oprindelse og forårsages af usædvanlig stor dila-
tering af grene af carotidarterielejet (J.W. Lance, Mecha-
nisms and Management of Migraine, Butterworths, s. 113-152
(1973)), og mange forskellige vasokonstriktormidler er ble-
vet påvist at kunne afhjælpe hovedpinen. Forbindelserne
10 ifølge opfindelsen efterligner methysergid ved at kontrahe-
re den isolerede saphenavenestrimmel fra hunde (E. Apperley
et al., Br. J. Pharmacol., 1980, 68, 215-224). Methysergid
og ergotamin er kendt for at være nyttige ved behandling af
migræne og giver en forøgelse i den carotidvaskulære mod-
15 stand i bedøvede hunde; det har været foreslået (P.R.
Saxena, Eur. J. Pharmacol, 1974, 27, 99-105 and P.R. Saxena
and G.M. De Vlaam-Schluter, Headache, 142, 1974), at dette
er basis for deres virkningsfuldhed. De forbindelser ifølge
opfindelsen, som ansøgerne har afprøvet, indsnævrer selek-
20 tivt carotidarterielejet hos bedøvede hunde, og forbindel-
serne ifølge opfindelsen er således potentielt nyttige til
behandling af migræne.

DE 3.131.728 A1 beskriver 5-aminocarbonylmethyl indolderi-
vater, der beskrives som havende antimigrænevirkning. Ud,
25 fra en realistisk vurdering af de problemer, som tilveje-
bringelse af forbindelser med selektiv antimigrænevirkning
frembyder, først og fremmest på grund af de meget komplekse
og specifikke termodynamiske krav, der stilles en receptor-
agonist i den pågældende sammenhæng, var forbindelserne
30 med formlen I ifølge opfindelsen med deres selektive anti-
migrænevirkning på ingen måde nærliggende.

Som det endvidere fremgår af nedenstående Tabel 1 forårsaa-
ger ændringer af substituenten i indolderivaters 5-stil-
ling signifikante og uforudsigelige ændringer i forbindel-
35 sernes farmakologiske egenskaber.

Sammenligning af egenskaber hos forbindelser med forskellige substituentter i 5-stillingen



5

Tabel 1

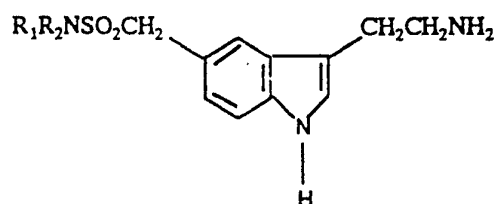
X	Farmakologisk egenskab
-OH	Alle 5-hydroxytryptamins egenskaber
-CH ₂ -CONH ₂	Selektiv antimigrænevirkning
10	-CONH ₂ Hypotensiv virkning, antimigrænevirkning
-NHSO ₂ H	Hypotensiv, CNS-undertrykkende og glatmuskelundertrykkende virkning
-CO ₂ H	Ingen antimigrænevirkning

- 15 På basis af denne information ville fagmanden ikke have været i stand til med nogen som helst sikkerhed at forudsige, om der ville kunne fremstilles forbindelser med alternative 5-substituentter, der ville udvise selektiv antimigrænevirkning.
- 20 Forbindelser med den almene formel I ifølge opfindelsen er blevet undersøgt for biologisk effekt i vena saphena strimler fra hunde. Undersøgelsen har angået forbindelserne ifølge de efterfølgende eksempler 1-17 og 19-23. Det blev fundet, at den dosis, der er nødvendig for at opnå 50% af
- 25 det maksimale respons, ED₅₀, for alle de testede forbindel-

ser var mindre end $6,8 \times 10^{-6}$ mol/l. Dvs. samtlige undersøgte forbindelser er meget potente og besidder en vasokonstriktiv virkning, der er særdeles nyttig ved behandling af migræne.

- 5 Den selektive antimigræneaktivitet hos forbindelser ifølge opfindelsen blev belyst ved at bestemme forbindelsernes selektive agonistaktivitet over for 5-HT₁-lignende receptorer. Denne selektivitet blev bestemt in vitro ved måling af forbindelsernes agonistpotens ved 5-HT₁-lignende receptorer, som formidler kontraktion af isoleret vena saphena fra hunde, og ved 5-HT₂-receptorer, der formidler kontraktion af isoleret aorta fra kaniner, således som det også er beskrevet af P.P.A. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol. (1988), 94, side 1123-1132. For et antal repræsentanter for
- 10 forbindelserne ifølge opfindelsen med forskellige substituenten i indolringens 5-stilling viser nedenstående tabel 2 forbindelsernes relative potens på de to præparater i forhold til 5-hydroxytryptamin.
- 15

Tabel 2



Relativ potens
Hunde-saphenavene Kaninaorta

5	Eksempel	R ₁	R ₂	5-HT ₁ -lign.	5-HT ₂
	1	H	CH ₃	4.4	>294
	9	H	Phenyl-CH ₂	22	>266
	12	CH ₃	CH ₃	12	245
10	13	H	Phenyl-CH ₂ CH ₂	5.4	653
	14	H	CH ₂ =CHCH ₂	10.6	>633
	15	H	(CH ₃) ₂ CH	49	645
	16	H	CH ₃ CH ₂	19	973
	17	H	H	16	>94

- 15 Ved opfindelsen tilvejebringes også et farmaceutisk præparat tilpasset til anvendelse inden for medicin, som omfatter mindst én forbindelse med den almene formel I, et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt eller solvat (fx hydrat) deraf, og formuleret til indgivelse ad en hvilken
- 20 som helst bekvem vej sammen med én eller flere farmaceutisk acceptable bærere eller excipienser.

Således kan forbindelserne ifølge opfindelsen formuleres til oral, buccal, parenteral eller rektal indgivelse eller i en form, der er hensigtsmæssig til indgivelse ved inhalering eller insufflation.

25

Til oral indgivelse kan de farmaceutiske præparater fx være i form af tabletter eller kapsler, der er fremstillet på

konventionel måde med farmaceutisk acceptable excipienser såsom bindemidler (fx prægelatiniseret majsstivelse, polyvinylpyrrolidon eller hydroxypropylmethylcellulose); fyldstoffer (fx lactose, mikrokrystallinsk cellulose eller calciumphosphat); smøremidler (fx magnesiumstearat, talkum eller siliciumdioxid); sprængmidler (fx kartoffelstivelse eller natriumstivelseglycolat); eller befugtningsmidler (fx natriumlaurylsulfat). Tabletterne kan coates ved fremgangsmåder, der er velkendte inden for teknikken. Væskeformige præparater til oral indgivelse kan fx være i form af opløsninger, sirupper eller suspensioner, eller de kan forekomme som et tørt produkt til konstituering med vand eller en anden hensigtsmæssig bærer før anvendelse. Sådanne væskeformige præparater kan fremstilles på konventionel måde med farmaceutisk acceptable tilsætningsstoffer såsom suspenderingsmidler (fx sorbitolsirup, methylcellulose eller hydrogenerede spiselige fedtstoffer); emulgeringsmidler (fx lecithin eller acacia); ikke-vandige bærere (fx mandelolie, olieagtige estere eller ethylalkohol); og konserveringsmidler (fx methyl- eller propyl p-hydroxybenzoater eller sorbinsyre).

Til buccal indgivelse kan præparatet være i form af tabletter eller pastiller, der er formuleret på konventionel måde.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan formuleres til parenteral indgivelse ved injektion, herunder anvendelse af konventionelle kateteriseringsteknikker eller infusion. Formuleringer til injektion kan være i enhedsdosisform, fx i ampuller eller multidosisbeholdere sammen med et tilsat konserveringsmiddel. Præparaterne kan fx være i form af suspensioner, opløsninger eller emulsioner i olieagtige eller vandige bærere og kan indeholde formuleringsmidler såsom suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddel være i pulverform til rekonstituering med en passende bærer, fx sterilt pyrogenfrit vand, før anvendelse.

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

- 5 Til indgivelse ved inhalering videregives forbindelserne ifølge opfindelsen bekvemt i form af en aerosolspray der fås fra pakninger under tryk eller en forstøver, under anvendelse af et passende drivmiddel, fx dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, carbon-
- 10 dioxid eller en anden hensigtsmæssig gas. I tilfælde af en aerosol under tryk kan dosisenheden bestemmes ved at anvende en ventil til afgivelse af en udmålt mængde. Kapsler og patroner af fx gelatine til anvendelse i en inhalator eller insufflator kan formuleres indeholdende en pulverblanding
- 15 af en forbindelse ifølge opfindelsen og en passende pulverbase såsom lactose eller stivelse.

En foreslået dosis af forbindelserne ifølge opfindelsen til oral, parenteral, rektal eller buccal indgivelse til mennesker til behandling af migræne er fra 0,1 til 100 mg af den

20 aktive bestanddel pr. dosis, hvilket kan indgives fx 1-4 gange pr. dag.

Aerosolpræparater arrangeres fortrinsvis således, at hver udmålt dosis eller "pust" aerosol indeholder 20 μ g-1000 μ g af en forbindelse ifølge opfindelsen. Den totale daglige

25 dosis med en aerosol vil være i området 100 μ g/10 mg. Indgivelse kan ske adskillige gange pr. dag, fx 2, 3, 4 eller 8 gange, under indgivelse af fx 1, 2 eller 3 doser hver gang. Den totale daglige dosis og den udmålte dosis, der fås fra kapsler og patroner i en inhalator eller insuffla-

30 tor, kan være det dobbelte af doserne ved aerosolpræparater.

En foretrukken klasse af forbindelser med formlen I er den, hvor R_2 er hydrogen eller C_{1-3} alkyl og især sådanne for-

bindelser, hvor, i den almene formel I, R_1 , R_2 , R_4 og R_5 , der kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen eller methyl.

En anden foretrukken klasse af forbindelser er den, hvor R_2 er C_{1-3} alkyl eller C_{3-4} alkenyl, og R_4 er hydrogen.

Foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen omfatter:

3-(2-(Methylamino)ethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid,

3-(2-aminoethyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-methansulfonamid

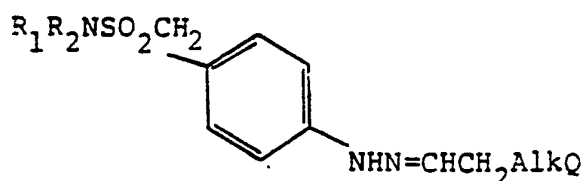
10 og

fysiologisk acceptable syreadditionssalte og solvater (fx hydrater) af disse forbindelser.

En særlig foretrukken forbindelse ifølge opfindelsen er 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid og de fysiologisk acceptable syreadditionssalte (fx hydrochlorider og succinater) og solvater (fx hydrater) deraf.

Forbindelser med den almene formel I og deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte og solvater (fx hydrater) kan fremstilles ved de i det følgende beskrevne generelle fremgangsmåder. I de følgende processer er R_1 , R_2 , R_4 , R_5 og Alk som defineret for den almene formel I medmindre andet er angivet.

Ifølge en generel fremgangsmåde (A) kan forbindelser med den almene formel I fremstilles ved cyclisering af forbindelser med den almene formel II



II

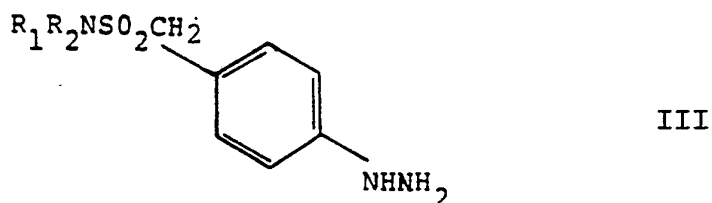
hvor Q er gruppen NR_4R_5 eller et beskyttet derivat deraf eller en fraspaltelig enhed såsom halogen (fx chlor eller brom), eller acyloxy såsom acetoxy, chloracetoxy, dichloracetoxy, trifluoracetoxy eller p-nitrobenzoyloxy eller en
5 sulfonatgruppe såsom p-toluensulfonat eller methylsulfonat.

Særlig hensigtsmæssige udførelsesformer af fremgangsmåden er beskrevet i det følgende.

Hvis Q er gruppen NR_4R_5 (eller et beskyttet derivat deraf), er det ønskeligt at udføre processen i et passende reaktionsmedium såsom et vandigt organisk opløsningsmiddel, fx
10 en vandig alkohol (fx methanol, ethanol og isopropanol) eller en vandig ether (fx dioxan) i nærværelse af en syrekatalysator. (I nogle tilfælde kan syrekatalysatoren også fungere som reaktionsopløsningsmidlet). Hensigtsmæssige
15 syrekatalysatorer omfatter uorganiske syrer såsom svovlsyre eller saltsyre eller organiske carboxylsyrer såsom eddikesyre. Alternativt kan cycliseringen udføres under anvendelse af polyphosphatester i et chloreret opløsningsmiddel (fx chloroform) eller under anvendelse af en Lewis-syre såsom
20 zinkchlorid i ethanol eller bortrifluorid i eddikesyre. Reaktionen kan hensigtsmæssigt udføres ved en temperatur på fra 20 til 200°C, fortrinsvis fra 50 til 125°C.

Hvis Q er en fraspaltelig gruppe såsom chlor eller brom, kan reaktionen udføres i et vandigt organisk opløsningsmiddel såsom en vandig alkohol (fx methanol, ethanol eller
25 isopropanol) eller en vandig ether (fx dioxan) i fraværelse af en uorganisk syre, hensigtsmæssigt ved en temperatur på fra 20 til 200°C, fortrinsvis fra 50 til 125°C. Denne fremgangsmåde resulterer i dannelsen af en forbindelse med den
30 almene formel I, hvor R_4 og R_5 begge er hydrogenatomer.

Ifølge en særlig udførelsesform af denne fremgangsmåde kan forbindelser med den almene formel I fremstilles direkte ved omsætning af en forbindelse med den almene formel III



5 eller et salt (fx hydrochloridet) deraf, med en forbindelse med den almene formel IV



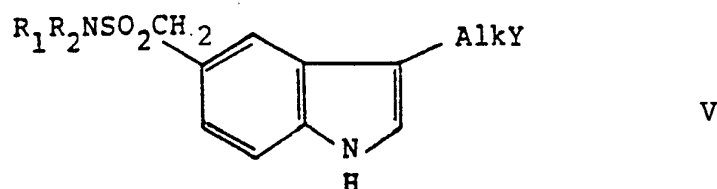
10 hvor Q er som ovenfor defineret, eller et salt eller beskyttet derivat deraf (såsom en acetal, fx en dialkyl- eller cyclisk acetal, fx dannet med et passende alkylorthoformiat eller -diol eller beskyttet som et bisulfitadditionscomplex), under anvendelse af de ovenfor beskrevne passende reaktionsbetingelser til cyclisering af en forbindelse med den almene formel II (The Fischer-Indole Synthesis, B. Robinson s. 488, Wiley 1982).

15 Forbindelser med den almene formel II kan, hvis det ønskes, isoleres som mellemprodukter ved omsætning af en forbindelse med den almene formel III eller et salt eller beskyttet derivat deraf med en forbindelse med den almene formel IV eller et salt eller beskyttet derivat deraf, i et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel såsom en vandig alkohol (fx methanol) eller en vandig ether (fx dioxan) og ved en temperatur på fx fra 20 til 30°C. Hvis der anvendes en acetal af en forbindelse med den almene formel IV, kan det være nødvendigt at udføre reaktionen i nærværelse af en syre (fx eddikesyre eller saltsyre).

Som vist i de følgende generelle fremgangsmåder (B) og (C) kan aminoalkylsubstituenten $-\text{AlkNR}_4\text{R}_5$ introduceres i 3-stillingen ved forskellige konventionelle teknikker, der fx kan involvere modifikation af en substituent i 3-stillingen

eller direkte introduktion af aminoalkylsubstituenten i 3-stillingen.

Således involverer en yderligere generel fremgangsmåde (B) til fremstilling af forbindelser med den almene formel I,
 5 omsætning af en forbindelse med den almene formel V



hvor Y er en let udskiftelig gruppe, eller et beskyttet
 10 derivat deraf, med en forbindelse med den almene formel R_4R_5NH .

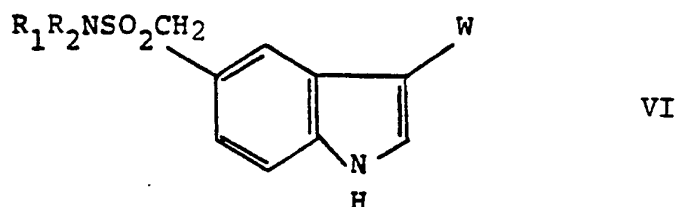
Denne udskiftningsreaktion kan bekvemt udføres på de forbindelser med den almene formel V, hvor substituenten Y er halogen (fx chlor, brom eller iod) eller en gruppe OR, hvor
 15 OR fx er acyloxy såsom acetoxy, chloracetoxy, dichloracetoxy, trifluoracetoxy eller p-nitrobenzoyloxy eller sulfonat (fx p-toluensulfonat eller methylsulfonat).

Ovennævnte reaktion udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel (eventuelt i nærværelse af vand),
 20 og eksempler herpå omfatter alkoholer, fx ethanol; ethere, fx tetrahydrofuran; estere, fx ethylacetat; amider, fx N,N-dimethylformamid; og ketoner, fx acetone. Processen kan udføres ved en temperatur på fx fra -10 til $+150^{\circ}C$, fortrinsvis fra 20 til $50^{\circ}C$.

25 Forbindelserne med den almene formel V, hvor Y er halogen, kan fremstilles ved at omsætte en hydrazin med den almene formel III med et aldehyd (eller et beskyttet derivat deraf) med den almene formel IV, hvor Q er halogen, i en vandig alkohol (fx methanol) eller en vandig ether (fx dioxan)
 30 indeholdende en syre (fx eddikesyre eller saltsyre), eller

ved at omsætte en forbindelse med den almene formel V, hvor Y er hydroxy, med et passende phosphortrihalogenid. Den intermediære alkohol, hvor Y er hydroxy, kan også anvendes til at fremstille forbindelser med den almene formel V, hvor Y er en gruppe OR, ved acylering eller sulfonylering med den passende aktiverede forbindelse (fx et anhydrid eller sulfonylchlorid) under anvendelse af konventionelle teknikker.

Forbindelser med den almene formel I kan også fremstilles ved endnu en generel fremgangsmåde (C), der involverer reduktion af en forbindelse med den almene formel VI



hvor W er en gruppe, der kan blive reduceret til dannelse af den ønskede AlkNR₄R₅-gruppe eller et beskyttet derivat deraf, eller et salt eller beskyttet derivat deraf.

De ønskede grupper af Alk og NR₄R₅ kan dannes ved reduktionstrin, der finder sted adskilt eller sammen på en hvilken som helst passende måde.

Eksempler på grupper repræsenteret ved substituenten W omfatter følgende:

TNO₂ (hvor T er Alk eller alkenyl svarende til Alk); AlkN₃; AlkNR₄COR₅'; -COCONR₄R₅; (CHR₆)_xCHR₇CN; CHR₇COZ; (CHR₆)_xCHR₇=NOH; CH(OH)CHR₇NR₄R₅; COCHR₇Z (hvor R₆ og R₇, der kan være ens eller forskellige, hver er hydrogen eller C₁₋₃-alkyl, Z er azido eller NR₄R₅ eller et beskyttet derivat deraf, x er 0 eller 1 og R₅' er en del af gruppen R₅ eller gruppen OR_C, hvor R_C er alkyl eller aralkyl). Grupper, der kan reduceres til gruppen Alk, omfatter tilsvarende

de umættede grupper og tilsvarende grupper indeholdende én eller flere hydroxylgrupper eller carbonylfunktioner.

Grupper, der kan reduceres til gruppen NR_4R_5 , hvor R_4 og R_5 begge er hydrogen, omfatter nitro, azido, hydroxyimino og
 5 nitril. Reduktion af en nitrilgruppe giver gruppen CH_2NH_2 og tilvejebringer således en methylen-gruppe af gruppen Alk.

Den ønskede gruppe NR_4R_5 , hvor R_4 og/eller R_5 er andet end hydrogen, kan fremstilles ved reduktion af et nitril
 $(CHR_6)_xCHR_7CN$ eller et aldehyd $(CHR_6)_xCHR_7CHO$ (hvor R_6 , R_7
 10 og x er som ovenfor defineret) i nærværelse af en amin
 R_4R_5NH .

En særlig hensigtsmæssig fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor R_4 og/eller R_5 er andet end hydrogen, er reduktiv alkylering af den til-
 15 svarende forbindelse, hvor R_4 og/eller R_5 er hydrogen, med et passende aldehyd eller en keton (fx acetaldehyd eller benzaldehyd eller acetone) i nærværelse af et passende
 reduktionsmiddel. I nogle tilfælde (fx ved introduktion af gruppen R_5 , hvor R_5 er ethyl) kan aldehydet (fx acetal-
 20 dehyd) kondenseres med den primære amin, og det således dannede mellemprodukt kan derefter reduceres under anvendelse af et passende reduktionsmiddel.

En forbindelse med den almene formel I, hvor R_5 er hydrogen, kan også fremstilles ved reduktion af en tilsvarende
 25 forbindelse med den almene formel I, hvor R_5 er benzyl, fx med hydrogen i nærværelse af en katalysator, fx 10%’s palladium på carbon.

Den ønskede gruppe NR_4R_5 , hvor R_4 og/eller R_5 er andet end hydrogen, kan også fremstilles ved reduktion af et til-
 30 svarende amid, fx $AlkNR_4COR_5'$ (hvor R_5' er som ovenfor defineret).

Det vil være klart, at valget af reduktionsmiddel og reaktionsbetingelser vil være afhængig af beskaffenheden af gruppen W.

Hensigtsmæssige reduktionsmidler, der kan anvendes ved den
 5 ovenfor beskrevne fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel VI, hvor W fx er grupperne TNO_2 , AlkN_3 , $(\text{CHR}_6)_x\text{CHR}_8\text{CN}$, $(\text{CHR}_6)_x\text{CR}_7=\text{NOH}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CHR}_7\text{NR}_4\text{R}_5$ (hvor T, R_4 , R_5 , R_6 og R_7 og x er som ovenfor defineret) omfatter hydrogen i nærværelse af en metalkatalysator, fx
 10 Raney-nikkel eller en ædelmetalkatalysator såsom platin, platinoxid, palladium eller rhodium, der kan være båret på fx trækul, kiselgur eller aluminiumoxid. I tilfældet Raney-nikkel kan hydrazin også anvendes som hydrogenkilde. Denne proces kan bekvemt udføres i et opløsningsmiddel såsom en
 15 alkohol, fx ethanol, en ether, fx dioxan eller tetrahydrofuran, et amid, fx dimethylformamid eller en ester, fx ethylacetat, og ved en temperatur på fra -10 til $+50^\circ\text{C}$, fortrinsvis fra -5 til $+39^\circ\text{C}$.

Reduktionsprocessen kan også udføres på forbindelser med
 20 den almene formel VI, hvor W fx er grupperne TNO_2 , AlkN_3 , $\text{CH}(\text{OH})\text{CHR}_7\text{NR}_4\text{R}_5$ eller COCHR_7Z (hvor T, R_7 og Z er som ovenfor defineret), under anvendelse af et alkalimetal- eller jordalkalimetalborhydrid eller -cyanoborhydrid, fx natrium- eller calciumborhydrid eller -cyanoborhydrid,
 25 hvilken proces hensigtsmæssigt kan udføres i en alkohol såsom propanol eller ethanol og ved en temperatur på fra 10 til 100°C , fortrinsvis fra 50 til 100°C . I nogle tilfælde kan reduktion under anvendelse af et borhydrid udføres i nærværelse af coboltchlorid.

30 Reduktion af forbindelser med den almene formel VI, hvor W fx er grupperne TNO_2 , AlkN_3 , $\text{AlkNR}_4\text{COR}_5'$, CHR_7COZ , $(\text{CHR}_6)_x\text{CR}_7=\text{NOH}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CHR}_7\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{COCONR}_4\text{R}_5$ og COCHR_7Z (hvor T, R_5' , R_6 , R_7 , Z og x er som ovenfor defineret) kan også udføres under anvendelse af et metalhydrid såsom
 35 lithiumaluminiumhydrid. Denne proces kan udføres i et

opløsningsmiddel, fx en ether såsom tetrahydrofuran, og hensigtsmæssigt ved en temperatur på fra- 10 til 100°C, fortrinsvis fra 50 til 100°C.

En særlig udførelsesform af denne fremgangsmåde omfatter
5 reduktion af en forbindelse med den almene formel VI, hvor W er gruppen CHR_7CN , fx ved katalytisk reduktion med hydrogen i nærværelse af en katalysator såsom palladium eller rhodium på aluminiumoxid, eventuelt i nærværelse af en amin HNR_4R_5 , eller under anvendelse af lithiumaluminiumhydrid.

10 Udgangsmaterialerne eller mellemproduktforbindelserne med den almene formel VI kan fremstilles ved metoder, der er analoge med de, der er beskrevet i britisk publiceret patentansøgning nr. 2.035.310 og "A Chemistry of Heterocyclic Compounds - Indoles Part II", kapitel VI, redigeret
15 af W.J. Houlihan (1972), Wiley Interscience, New York, U.S.A.

En forbindelse med den almene formel VI, hvor W er gruppen $\text{AlkNHCOR}_5'$, kan fremstilles ved acylering af den tilsvarende usubstituerede amin under anvendelse af konventionelle
20 le teknikker.

Fischer-indolcycliseringsprocessen kan anvendes til på konventionel måde at fremstille en forbindelse med den almene formel VI, hvor W er gruppen $(\text{CHR}_6)_x\text{CHR}_7\text{CN}$ eller $\text{CHR}_6\text{CHR}_7\text{NO}_2$.

25 De følgende reaktioner (D), i en hvilken som helst passende rækkefølge, kan, hvis det er nødvendigt og/eller ønsket udføres efter en hvilken som helst af de ovenfor beskrevne fremgangsmåder:

1) Omdannelse af én forbindelse med den almene formel I
30 eller et salt eller beskyttet derivat deraf til en anden forbindelse med den almene formel I;

- 2) fjernelse af eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper; og
- 3) omdannelse af en forbindelse med den almene formel I eller et salt deraf til et fysiologisk acceptabelt salt eller solvat (fx hydrat) deraf.

En forbindelse med den almene formel I ifølge opfindelsen kan således omdannes til en anden forbindelse ifølge opfindelsen under anvendelse af konventionelle fremgangsmåder.

- Fx kan en forbindelse med den almene formel I, hvor én eller flere af R_1 , R_2 , R_4 og R_5 er alkyl, fremstilles ud fra de tilsvarende forbindelser med den almene formel I, hvor én eller flere af R_1 , R_2 , R_4 og R_5 er hydrogen, ved omsætning med et passende alkyleringsmiddel såsom et alkylhalogenid (fx methyl- eller ethyliodid), alkyltosylat (fx methyltosylat) eller dialkylsulfat (fx dimethylsulfat). Alkyleringsreaktionen 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. Hensigtsmæssige baser omfatter fx alkalimetallhydrider, såsom natriumhydrid, alkalimetalamider, såsom natriumamid, alkalimetallcarbonater, såsom natriumcarbonat eller alkalimetallalkoxider, såsom natrium- eller kaliummethoxid, -ethoxid eller tert.butoxid.
- Det vil være klart, at i visse af de ovennævnte omdannelser kan det være nødvendigt eller ønskeligt at beskytte eventuelle følsomme grupper i molekylet af den aktuelle forbindelse for at undgå uønskede sidereaktioner. Fx kan det, under en hvilken som helst af de ovenfor beskrevne reaktionssekvenser, være nødvendigt at beskytte gruppen NR_4R_5 , hvor R_4 og/eller R_5 er hydrogen, med en gruppe, der let kan fjernes ved slutningen af reaktionssekvensen. Sådanne grupper kan fx inkludere aralkyl såsom benzyl, diphenylmethyl

eller triphenylmethyl; eller acyl såsom N-benzyloxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl eller phthaloyl.

I nogle tilfælde kan det også være ønskeligt at beskytte indolnitrogenet med fx aralkyl såsom benzyl.

- 5 Efterfølgende fraspaltning af beskyttelsesgruppen kan opnås ved konventionelle fremgangsmåder. Således kan aralkyl såsom benzyl fraspaltes ved hydrogenolyse i nærværelse af en katalysator (fx palladium på trækul) eller natrium og flydende ammoniak; acyl såsom N-benzyloxycarbonyl kan fjernes
- 10 ved hydrolyse ved hjælp af fx hydrogenbromid i eddikesyre eller ved reduktion, fx ved katalytisk hydrogenering. Phthaloyl kan fjernes ved hydrazinolyse (fx ved behandling med hydrazinhydrat) eller ved behandling med en primær amin (fx methylamin).
- 15 Hvis det ønskes at isolere en forbindelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen som et fysiologisk acceptabelt salt, fx et syreadditionssalt, kan det opnås ved at behandle den fri base med den almene formel I med en passende syre (fx ravsyre eller saltsyre), fortrinsvis med en
- 20 ækvivalent mængde i et passende opløsningsmiddel (fx vandig ethanol).

- Udgangsmaterialerne eller mellemprodukterne til fremstilling af forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan fremstilles ved konventionelle metoder,
- 25 der er analoge med dem, der er beskrevet i britisk publiceret patentansøgning nr. 2.035.310.

- Foruden at kunne anvendes som det sidste hovedtrin i fremstillingssekvensen kan de generelle metoder beskrevet ovenfor til fremstilling af forbindelserne også anvendes
- 30 til introduktion af de ønskede grupper i et intermediært trin ved fremstillingen af den ønskede forbindelse. Således kan fx den ønskede gruppe i 5-stillingen introduceres enten før eller efter cyclisering til dannelse af indolkernen.

Det vil derfor være klart, at i sådanne flertrinsprocesser bør rækkefølgen af reaktioner vælges således, at reaktionsbetingelserne ikke påvirker i molekylet tilstedeværende grupper, der er ønskede i det endelige produkt. Opfindelsen
5 illustreres yderligere ved de følgende eksempler. "Hyflo®" er en filterhjælp.

Chromatografi blev udført under anvendelse af silicagel (Merck, Kieselgel 60, Art. 7734), og tyndtlagschromatografi på silica (Mackerly Nagel, Polygram) medmindre andet er
10 angivet. Følgende forkortelser definerer den til chromatografi og tyndtlagschromatografi anvendte eluent.

- (A) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniakvand 100:8:1.
- (B) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniakvand 40:8:1.
- (C) Cyclohexan/ethylacetat 1:4.
- 15 (D) Ethylacetat/toluen 1:1.
- (E) Ethylacetat/toluen 3:7.
- (F) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniakvand 30:8:1.
- (G) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniakvand 150:8:1.
- (H) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniakvand 25:8:1.
- 20 (I) Chloroform/methanol 97:3.
- (J) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniakvand 20:8:1.
- (K) Ether/isopropanol/vand/0,88 ammoniakvand
20:20:8:1.
- (L) Ethylacetat/isopropanol/vand/0,88 ammoniakvand
25 25:15:8:2.
- (M) Methylenchlorid/methanol 95:5.
- (N) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniakvand 50:8:1.
- (O) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniakvand 10:8:1.
- (P) Chloroform/methanol 95:5.
- 30 (Q) Methylenchlorid/ethanol/0,88 ammoniakvand 200:8:1.

Mellemprodukter blev rutinemæssigt undersøgt for renhed ved hjælp af tyndtlagschromatografi (TLC) under anvendelse af ultraviolet lys til detektion og sprayreagenser såsom DNP og kaliumpermanganat. Desuden blev indoliske mellemprodukter
35 detekteret ved sprøjtning med vandig ceriumsulfat, og tryptaminer ved sprøjtning med en opløsning af iodplatin-syre eller ceriumsulfat.

EKSEMPEL 1

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

a) 4-Amino-N-methylbenzenmethansulfonamid-hydrochlorid

- 5 En suspension af N-methyl-4-nitrobenzenmethansulfonamid (30 g) i ethanol (150 ml), vand (300 ml) og saltsyre (2N, 65 ml) blev hydrogeneret over 10%’s palladiumoxid på trækul (7,5 g, 50% pasta med vand) indtil hydrogenoptagelsen standsede (9,75 l). Katalysatoren blev fjernet ved filtrering gennem "Hyflo", og filterkagen blev vasket med
10 vand (30 ml). Filtratet blev indampet under reduceret tryk, hvilket gav titelforbindelsen som et svagt gult pulver (28,2 g), smeltepunkt 143-144°C.

b) 4-Hydrazino-N-methylbenzenmethansulfonamid-hydrochlorid

- 15 En opløsning af natriumnitrit (13,72 g) i vand (160 ml) blev sat langsomt til en afkølet omrørt blanding af 4-amino-N-methylbenzenmethansulfonamid (39,3 g), vand (240 ml) og koncentreret saltsyre (400 ml) således, at temperaturen ikke oversteg 0°C. Efter omrøring i 15 minutter blev
20 denne blanding sat langsomt til en kold opløsning af tin(II)chlorid-dihydrater (221,1 g) i koncentreret saltsyre (400 ml), idet temperaturen igen holdes under 0°C. Efter at tilsætningen var tilendebragt, fik blandingen lov at varme op til stuetemperatur (1 time). Det faste stof blev opsam-
25 let ved filtrering, vasket grundigt med diethylether (4 x 250 ml) og tørret ved 45°C, hvilket gav titelforbindelsen som et hvidt pulver (31,6 g). Dette blev ved periodat titrering analyseret til at have en renhed på 91,3%.
TLC (A) R_f 0,4.

c) 3-(2-Aminomethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat

En opløsning af 4-hydrazino-N-methylbenzenmethansulfonamid-hydrochlorid (10 g) og 4-chlorbutanaldimethylacetal (6,5 g) i ethanol/vand (5:1, 500 ml) blev opvarmet ved tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningen blev derefter afkølet og indampet til tørhed under reduceret tryk. Den orangebrune remanens blev oprenset ved søjlechromatografi (B), hvilket gav tryptaminen som en olie (3,9 g). En opløsning af dette materiale (3,9 g) i ethanol (50 ml) og methanol (10 ml) blev behandlet med en opløsning af maleinsyre (1,7 g) i ethanol (10 ml), og den resulterende opløsning blev koncentreret til en tyk olie, der størknede ved afkøling og gav titelforbindelsen, smeltepunkt 140-141°C.

15 Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_{17}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$: C 50,1 H 5,5 N 11,0.

Fundet:

C 50,1 H 5,3 N 10,6.

TLC (F) R_f 0,26.

EKSEMPEL 2

20 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat

a) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

En suspension af produktet fra eksempel 1 b) (7 g) og 2-(4,4-diethoxybutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (8,15 g) i fortyndet eddikesyre (25%, 450 ml) blev omrørt ved stuetemperatur i 1/2 time og derefter opvarmet til tilbagesvaling i 1 time. Den resulterende suspension blev delt mellem vand (1 l) og ethylacetat (200 ml). Den vandige fase blev ekstraheret med mere ethylacetat (3 x 250 ml). De organiske ekstrakter blev forenet, vasket med mættet natriumhydrogen-

carbonat (til pH 7) og tørret over magnesiumsulfat. Inddampning af opløsningsmidlet gav titelforbindelsen som et gulorange skum (4,5 g), der blev anvendt i næste trin uden yderligere oprensning. TLC (C) R_f 0,63, urenheder ved R_f 0,45 og 0,07.

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

En varm opløsning af produktet fra trin a) (4,5 g) i ethanol (70 ml) blev behandlet med hydrazinhydrat (2,8 ml) og opvarmet til tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og det tilbageværende faste stof blev suspenderet i natriumcarbonat (2N, 50 ml) og tetrahydrofuran (20 ml) og behandlet med benzylchlorformiat (3,15 ml). Efter 2 timer blev den vandige fase ekstraheret med ethylacetat (4 x 50 ml), ekstrakten blev tørret med magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev afdampet. Chromatografi (D) gav titelforbindelsen som et gult skum (2,5 g), der blev anvendt i næste trin uden yderligere oprensning. TLC (E) R_f 0,35.

c) 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamide maleate

En opløsning af produktet fra trin b) (0,85 g) i methanol (10 ml) blev hydrogenet over forreduceret palladiumoxid på carbon (10%, 300 mg) ved stuetemperatur og atmosfærisk tryk i 6 timer (hydrogenoptagelse 30 ml). Katalysatoren blev filtreret fra (Hyflo®) og vasket med methanol (100 ml). Filtratet blev koncentreret, og det tilbageværende hvide faste stof (0,56 g) blev oprenset ved søjlechromatografi (F), hvilket gav tryptaminen som et hvidt skum (0,26 g). En del af dette (0,13 g) i absolut ethanol (5 ml) blev behandlet med maleinsyre (0,052 g), og opløsningsmidlet blev afdampet. Den tilbageværende olie krystalliserede i tetrahydrofuran (5 ml) med nogle få dråber ethanol,

hvilket gav titelforbindelsen som et off-white fast stof, smeltepunkt 150-154°C (0,11 g).

Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_{17}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$: C 50,1 H 5,5 N 10,9.
5 Fundet: C 50,2 H 5,6 N 10,7.
TLC (F) R_f 0,26.

EKSEMPEL 3

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

a) 4-[2-(3-Cyanopropyliden)hydrazino]-N-methylbenzenmethan-
10 sulfonamid

En opløsning af produktet fra eksempel 1 b) (2 g) og 3-cyanopropanaldimethylacetal (1,4 g) i vand (25 ml) blev behandlet med fortyndet saltsyre (2N; 5 dråber) og omrørt i 24 timer ved stuetemperatur. Det resulterende hvide faste
15 stof blev filtreret fra, vasket med vand (20 ml) og ether (100 ml) og tørret i vakuum ved 40°C, hvilket gav titelforbindelsen (2,1 g), smeltepunkt 124-125°C.

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

En suspension af produktet fra trin a) (0,7 g) i polyphosphatester (7 g) og chloroform (14 ml) blev opvarmet ved
20 tilbagesvaling i 5 minutter og derefter hældt ud i is. Den resulterende suspension blev omrørt sammen med is i 20 minutter og derefter ekstraheret med chloroform (4 x 20 ml), og ekstrakten blev tørret. Opløsningsmidlet blev derefter
25 fjernet, og remanensen blev oprenset ved søjlechromatografi (G). Titelforbindelsen blev opnået som et rødt halvfast stof (0,38 g), der var urent og blev anvendt direkte i næste trin. TLC (G) R_f 0,4 med urenheder ved R_f 0,44 og 0,46.

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

En opløsning af produktet fra trin b) (0,15 g) i methanolisk ammoniak blev hydrogenet over forreduceret rhodium på aluminiumoxid (5%, 0,15 g) i 18 timer ved stuetemperatur og atmosfærisk tryk. TLC (F) viste, at opløsningen indeholdt en hovedkomponent med R_f 0,26, der var identisk med R_f af 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid fremstillet ved fremgangsmåden i eksempel 1.

EKSEMPEL 4

10 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Til en opløsning af produktet fra eksempel 3 b) (0,15 g) i tør tetrahydrofuran (20 ml) blev sat lithium aluminiumhydrid (0,15 g), og den resulterende suspension blev opvarmet til tilbagesvaling (under nitrogenatmosfære) i 1 time.

15 Overskud af lithium aluminiumhydrid blev ødelagt ved tilsætning af ethylacetat (5 ml) efterfulgt af tilsætning af vandig kaliumcarbonat (10 ml; mættet). Den vandige fase blev ekstraheret med ethanol (10 ml). Opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, og den tilbageværende olie

20 blev oprenset ved søjlechromatografi (H), hvilket gav titelforbindelsen som en svagt uren olie (21 mg), der ved NMR og TLC (F) R_f 0,26 blev vist at være identisk med en prøve fremstillet ved fremgangsmåden i eksempel 1.

EKSEMPEL 5

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

a) N-Methyl-4-[2-(4-nitrobutyliden)hydrazino]benzenmethansulfonamid

- 5 Til en opløsning af produktet fra eksempel 1 b) (1 g) i vand (20 ml) blev sat 4-nitrobutanal (0,5 g), og en olie skilte sig fra inden for nogle få minutter. Den resulterende suspension blev ekstraheret med dichlormethan (4 x 20 ml), ekstrakterne blev tørret over magnesiumsulfat, og
- 10 opløsningsmidlet blev afdampet i vakuum, hvilket gav titelforbindelsen som en tyk olie (1,08 g).

Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_{18}N_4O_4 \cdot 0.2H_2O$: C 45,6 H 5,2 N 17,7.

Fundet: C 45,3 H 5,6 N 17,3.

- 15 TLC isopropylacetat/cyclohexan (3:1) R_f 0,26.

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

- En opløsning af produktet fra trin a) (2 g) i chloroform (40 ml) og polyphosphater (20 g) blev opvarmet under tilbagesvaling i 3 minutter og derefter hældt ud i is
- 20 (50 g) og natriumhydrogencarbonat (8%, 20 ml). Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 30 minutter og ekstraheret med chloroform (4 x 50 ml). De organiske ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat og koncentreret. Remanensen blev oprenset ved flashchromatografi (Merck 9385) (I),
- 25 hvilket gav titelforbindelsen som en olie (0,72 g), der blev anvendt i næste trin uden yderligere oprensning. TLC (Q) R_f 0,26. NMR-Spektrum: τ (ppm) = 5,2 (triplet $\underline{CH}_2NO_2$).

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

- En opløsning af produktet fra trin b) (0,13 g) i ethylacetat (5 ml) blev hydrogenet over forreduceret 10% palla-
- 30

diumoxid på trækul (0,2 g, 50% pasta med vand) i 2 timer, hvorefter hydrogenoptagelsen (20 ml) ophørte. Katalysatoren blev fjernet ved filtrering (Hyflo®), og filtratet blev koncentreret. Remanensen blev oprenset ved flashchromato-

5 grafi (kiselgel 9385), hvilket gav titelforbindelsen (8 mg) som en olie, der ved TLC (F) R_f 0,26 blev vist at være identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 6

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

- 10 a) 4-[2-(4-Chlorbutyliden)hydrazino]-N-methylbenzenmethansulfonamid

En blanding af produktet fra eksempel 1 b) (0,54 g), 4-chlorbutanaldimethylacetal (0,30 g), vand (4 ml) og salt-

15 syre (2N; 2 dråber) blev omrørt ved stuetemperatur i 1,5 time. Blandingen blev filtreret, og det faste stof blev vasket med vand (20 ml), lufttørret i 1 time og tørret natten over i vakuum over phosphorpentoxid, hvilket gav titelforbindelsen som et cremefarvet fast stof (0,44 g), smeltepunkt 77-79°C (sønderdeling).

- 20 b) 3-(2-Chlorethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

En opløsning af produktet fra trin a) (0,29 g) i chloroform (3 ml) blev sat til en opløsning af polyphosphatester (2,92 g) i chloroform (2 ml), og den gule opløsning blev opvarmet til tilbagesvaling i 5 minutter. Den resulterende

25 brune opløsning blev derefter med det samme hældt ud i is (ca. 20 g), forsigtigt fortyndet med natriumhydrogencarbonatopløsning (8%; ca. 50 ml) indtil basisk reaktion og omrørt ved stuetemperatur i 15 minutter. Blandingen blev derefter ekstraheret med chloroform (3 x 20 ml), og de

30 forenede organiske ekstrakter blev vasket med saltvand (20 ml), tørret med magnesiumsulfat og inddampet i vakuum,

hvilket gav den rå titelforbindelse som en gulbrun olie (0,60 g), der blev anvendt i næste trin uden yderligere oprensning. TLC (I) hovedkomponenter R_f 0,25, 0,32, mindre produkter R_f 0,0, 0,05, 0,43 og 0,57.

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

En opløsning af produktet fra trin b) (0,60 g) i methanol (4 ml) blev fortyndet med ammoniumhydroxid (30 ml), og suspensionen blev omrørt i en autoklave ved 90°C i 110 minutter. Blandingen blev filtreret, og filtratet blev
 10 inddampet i vakuum, hvilket gav en gul gummi, der blev azeotropificeret med absolut ethanol (2 x 30 ml), hvilket gav et klæbrigt fast stof (0,46 g). Dette materiale blev oprenset ved chromatografi (J), hvilket gav titelforbindelsen som en svagt gul olie (0,036 g), der ved TLC (J) R_f
 15 0,23 og NMR blev vist at være identisk med produktet fra eksempel 1.

EKSEMPEL 7

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

20 Til en opløsning af den fri tryptaminbase (0,267 g) fremstillet ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde i ethanol (3 ml) blev sat 3,1N ethanolisk hydrogenchlorid, indtil opløsningen lige netop var sur. Den gule opløsning blev opvarmet til kogning, og ved afkøling skilte titelfor-
 25 bindelsen sig fra som svagt cremefarvede mikronålekrystaller (0,26 g), smeltepunkt 229-231°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_{17}N_3O_2S \cdot HCl$: C 47,4 H 6,0 N 13,8.

Fundet: C 47,7 H 6,1 N 13,4.

30 TLC (J) R_f 0,3.

EKSEMPEL 8

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

- Til en varm opløsning af den fri tryptaminbase (0,267 g)
- 5 fremstillet ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde i ethanol (3 ml) blev sat en varm opløsning af ravsyre (0,059 g) i ethanol (3 ml). Ved afkøling skilte titelforbindelsen sig fra som et off-white pulver (0,29 g), smeltepunkt 179-181°C.
- 10 Analyse:
- Beregnet for $C_{12}N_{17}N_3O_2S \cdot 0,5C_4H_6O_4$: C 51,5 H 6,2 N 12,9.
- Fundet: C 51,5 H 6,2 N 12,6.
- TLC (J) R_f 0,30.

EKSEMPEL 9

- 15 3-(2-Aminoethyl)-N-(phenylmethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, forbindelse med creatinin, svovlsyre og vand (1:1:1:1,2)

a) 4-Nitro-N-(phenylmethyl)benzenmethansulfonamid

- 20 Benzylamin (0,8 ml) blev på én gang sat til en opløsning af 4-nitrobenzenmethansulfonylchlorid (0,6 g) i dichlormethan (50 ml) omrørt ved stuetemperatur. Et hvidt fast stof fældede ud med det samme. Omrøringen blev fortsat i 1 time, opløsningsmidlet blev afdampet, og det tilbageværende faste stof blev vasket med vand (100 ml), ether (200 ml) og tør-
- 25 ret. Titelforbindelsen blev opnået som et hvidt fast stof (0,64 g), smeltepunkt 180-181°C. En prøve (0,2 g) blev omkrystalliseret af varm ethanol (5 ml), hvilket gav analytisk rent materiale som et off-white fast stof (0,15 g), smeltepunkt 182-183°C.

b) 4-Amino-N-(phenylmethyl)benzenmethansulfonamid

- En suspension af produktet fra trin a) (5 g) i methanol (150 ml) blev hydrogeneret over forreduceret 10%'s palladiumoxid på trækul (1 g) ved stuetemperatur og -tryk.
- 5 Hydrogenoptagelsen var fuldstændig på 20 minutter efter at 1,1 l var blevet absorberet. Katalysatoren blev filtreret fra (Hyflo®), vasket med mere methanol (500 ml), og opløsningsmidlet blev afdampet. Produktet blev opnået som et off-white fast stof (3,75 g), smeltepunkt 116-117°C.
- 10 En lille prøve (0,15 g) blev omkrystalliseret af varm ethanol (3 ml) og nogle dråber ether, hvilket gav titelforbindelsen (0,1 g), smeltepunkt 117-118°C.

c) 4-Hydrazino-N-(phenylmethyl)benzenmethansulfonamid-hydrochlorid

- 15 En tyk suspension af produktet fra trin b) (3,68 g) i koncentreret saltsyre (50 ml) blev omrørt ved -5°C medens en opløsning af natriumnitrit (0,9 g) i vand (10 ml) blev sat dråbevis til således, at temperaturen ikke oversteg 0°C. Omrøringen fortsatte i 30 minutter. Den resulterende sus-
- 20 pension blev filtreret for at fjerne udgangsmateriale, og filtratet blev i nogle få portioner sat til en opløsning af tin(II)chlorid-dihydrat (13,5 g) i saltsyre (15 ml) ved -20°C og opvarmet til stuetemperatur. Det udfældede faste stof blev filtreret fra og omkrystalliseret af varm metha-
- 25 nol (100 ml), hvilket gav titelforbindelsen som hvide plader (0,39 g), smeltepunkt 192-193°C. Moderfluden gav endnu en portion (0,52 g).

- d) 3-(2-Aminoethyl)-N-(phenylmethyl-1H-indol-5-methansulfonamid, forbindelse med creatinin, svovlsyre og vand
- 30 (1:1:1:1,2)

En opløsning af produktet fra trin c) (0,47 g) og 4-chlorbutanaldimethylacetal (0,24 g) i ethanol (50 ml) og vand

(10 ml) blev opvarmet til tilbagesvaling i 4 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og den tilbageværende olie blev oprenset ved søjlechromatografi (F), hvilket gav tryptaminen som en svag uren olie (0,34 g). Endnu en chromatografering (K) gav ren fri base som en olie (0,1 g), som blev taget op i varm ethanol (8 ml) og vand (1 ml) og behandlet med en opløsning af creatinin og svovlsyre (1:1, 2N, 0,15 ml). Saltet, der udkrystalliserede ved afkøling, blev filtreret fra, tørret i vakuum ved 60°C (16 timer), og titelforbindelsen blev opnået som et off-white pulver (0,125 g), smeltepunkt 230-231°C.

Analyse:

Beregnet for

$$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4: \text{C } 45,7 \quad \text{H } 5,3 \quad \text{N } 14,2.$$

15 Fundet:

$$\text{C } 45,9 \quad \text{H } 5,7 \quad \text{N } 14,6.$$
TLC (K) R_f 0,41.

EKSEMPEL 10

3-(2-Aminoethyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-methansulfonamidmaleat

20 a) 4-Amino-N,N-dimethylbenzenmethansulfonamid

En suspension af N,N-dimethyl-4-nitrobenzenmethansulfonamid (4,2 g) i methanol (300 ml) blev hydrogeneret over for-reduceret 10%’s palladiumoxid på trækul (1 g) ved atmosfærisk tryk og stuetemperatur. Hydrogenoptagelsen var til-
 25 endebragt på 1 time. Katalysatoren blev filtreret fra (Hyflo®), vasket med ethylacetat (400 ml), opløsningsmidlet blev afdampet, og titelforbindelsen blev opnået som et cremefarvet fast stof (3,3 g), smeltepunkt 151-152°C.

b) 4-Hydrazino-N,N-dimethylbenzenmethansulfonamid-hydrochlorid

Til en omrørt suspension af produktet fra trin a) (3,2 g) i koncentreret saltsyre (35 ml) og vand (17 ml) ved -5°C
5 (is/saltbad) blev sat en opløsning af natriumnitrit (1,1 g) i vand (3 ml) med en sådan hastighed, at temperaturen ikke oversteg 0°C. Efter omrøring i 10 minutter blev den gule opløsning sat til en opløsning af tin(II)chloriddihydrat (17 g) i koncentreret saltsyre (40 ml) ved -10°C med en så-
10 dan hastighed, at temperaturen ikke oversteg 0°C. Omrøringen blev fortsat i 1 time ved stuetemperatur, og det faste stof blev opsamlet ved filtrering, vasket med ether (500 ml) og tørret i vakuum ved stuetemperatur. Det rå produkt (2,95 g) blev omkrystalliseret af varm ethanol (40 ml) og
15 methanol (20 ml), hvilket gav titelforbindelsen som et hvidt fast stof (1,6 g), smeltepunkt 155-156°C.

c) 3-(2-Aminoethyl-N,N-dimethyl-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat

En opløsning af produktet fra trin b) (1 g) og 4-chlorbutanal-dimethylacetal (0,7 g) i ethanol/vand (5:1, 50 ml) blev
20 opvarmet til tilbagesvaling i 1 time og 40 minutter. Den afkølede opløsning blev inddampet til tørhed under reduceret tryk. Den rødbrune remanens blev oprenset ved søjlechromatografi (B), hvilket gav tryptaminen som en olie
25 (0,13 g). En opløsning af denne i ethanol (5 ml) blev behandlet med maleinsyre (0,054 g) og derefter koncentreret til et skum, der blev tritureret med ether og tørret i vakuum ved 80°C, hvilket gav titelforbindelsen som et hygroskopisk fast stof (0,06 g).

30 Analyse:

Beregnet for

$C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$: C 51,4 H 5,8 N 10,6.

Fundet: C 51,6 H 6,0 N 10,1.

TLC (F) R_f 0,34.

I et andet eksperiment blev en varm opløsning af tryptaminen (0,07 g) i ethanol/vand (8:1, 6 ml) behandlet med en opløsning af creatinin og svovlsyre (1:1,0 125 ml, 2N) tilsat på én gang, og ved afkøling udkrystalliserede titelforbindelsen sig som creatininsulfatadduktet (85 mg), smeltepunkt 197-198°C, tørret ved 60°C.

Analyse:

Beregnet for

 $C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$: C 40,0 H 5,9 N 16,5.

10 Fundet: C 40,3 H 5,7 N 16,1.

EKSEMPEL 11

3-(2-Aminoethyl)-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid-hydrochlorid, 1/4 hydrat

a) 4-Nitro-N-(2-phenylethyl)benzenmethansulfonamid

15 Ved en fremgangsmåde i lighed med den i eksempel 9 a) beskrevne blev 4-nitrobenzenmethansulfonylchlorid (6,0 g) kondenseret med 2-phenylethylamin (8 ml), hvilket gav titelforbindelsen som et lysebrunt fast stof (7,5 g), smeltepunkt 101-103°C.

20 b) 4-Amino-N-(2-phenylethyl)benzenmethansulfonamid

Ved en fremgangsmåde i lighed med den i eksempel 9 b) beskrevne blev produktet fra trin a) (7,0 g) hydrogeneret i ethanol, hvilket gav titelforbindelsen som et hvidt fast stof (6,0 g), smeltepunkt 123-125°C (af ethanol).

c) 4-Hydrazino-N-(2-phenylethyl)benzenmethansulfonamid-hydrochlorid

Ved en fremgangsmåde i lighed med den i eksempel 9 c) beskrevne blev produktet fra trin b) (4 g) diazoteret og reduceret, hvilket gav titelforbindelsen (3,0 g), smeltepunkt 160-163°C (af ethanol).

d) 3-(2-Aminoethyl)-N-(2-phenylethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid-hydrochlorid, 1/4 hydrat

Ved en fremgangsmåde i lighed med den i eksempel 9 d) beskrevne blev produktet fra trin c) (2,0 g) kondenseret med 4-chlorbutanal- dimethylacetal (1,0 g) og flash-chromatograferet (kiselgel 9385), hvilket gav tryptaminen som en gul olie. Olien blev opløst i methanol (10 ml), gjort sur med ethanolisk hydrogenchlorid (ca. 2 ml) og fortyndet med ether (200 ml). Etheren blev dekanteret fra den resulterende gummi og erstattet med mere tør ether (200 ml). Kradsning fik gummien til at krystallisere, og det resulterende faste stof blev filtreret fra og tørret i vakuum, hvilket gav titelforbindelsen som et cremefarvet fast stof (0,65 g), smeltepunkt 115-119°C.

Analyse:

Beregnet for

$C_{19}H_{23}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$: C 57,3 H 6,2 N 10,5.

Fundet: C 57,25 H 6,2 N 10,3.

25 TLC (J) R_f 0,4.

EKSEMPEL 12

3-(2-Aminoethyl)-N-(2-propenyl)-1H-indol-5-methansulfonamid-hydrochlorid

a) 4-Nitro-N-(2-propenyl)benzenmethansulfonamid

- 5 4-Nitrophenylmethansulfonylchlorid (5,0 g) blev i tør dichlormethan (50 ml) sat dråbevis til en omrørt opløsning af allylamin (3,3 ml) i tør dichlormethan (50 ml) ved stuetemperatur under nitrogen i løbet af 15 minutter. Omrøring blev fortsat i 45 minutter. Blandingen blev vasket med vand
- 10 (3 x 50 ml) og tørret over magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet blev afdampet, hvilket gav et meget svagt gult fast stof (5,22 g). En prøve (0,26 g) blev omkrystalliseret af ethanol, hvilket gav titelforbindelsen som meget svagt gule nålekrystaller (0,182 g), smeltepunkt 118-120,5°C.

- 15 b) 4-Amino-N-(2-propenyl)benzenmethansulfonamid-hydrochlorid

- Natriumborhydrid (0,37 g) i ethanol (120 ml) blev i løbet af 30 minutter sat dråbevis til en omrørt opløsning af produktet fra trin a) (5,0 g) og tin(II)chlorid-dihydrat
- 20 (22 g) i ethanol (400 ml) ved 65°C under nitrogen. Efter omrøring ved 65°C i yderligere 30 minutter blev blandingen afkølet i et isbad, og der blev tilsat isvand (400 ml) efterfulgt af 5N natriumhydroxid (40 ml, til pH 8), hvilket gav en mælket emulsion. Ethanolen blev afdampet ved reduceret tryk, der blev tilsat mere 5N natriumhydroxid (110 ml),
- 25 og blandingen blev ekstraheret med ethylacetat (3 x 250 ml). De organiske faser blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet, hvilket gav et gult fast stof (4,96 g). En prøve (0,3 g) blev opløst i ethanol (1,5
- 30 ml), og der blev tilsat ethanolisk hydrogenchlorid (ca. 3M, 0,6 ml), hvilket gav et svagt gult bundfald, der blev filtreret fra og tørret i vakuum ved 45°C, hvilket gav titel-

forbindelsen som svagt gule krystaller (0,239 g), smeltepunkt 153,5-155°C.

c) 4-Hydrazino-N-(2-propenyl)benzenmethansulfonamid-hydrochlorid

5 En opløsning af natriumnitrit (1,06 g) i vand (2,5 ml) blev sat dråbevis til en omrørt suspension af produktet fra trin b) (3,5 g) i 5N saltsyre (28 ml) ved mellem -8°C og -3°C under nitrogen, og omrøringen blev fortsat ved ca. -3°C i 80 minutter. Blandingen blev filtreret, og det klare gule
10 filtrat blev fra en isafkølet, med kappe forsynet tildrypningstragt dråbevis sat til en omrørt opløsning af tin(II)-chlorid-dihydrat (17,5 g) i koncentreret saltsyre (17,5 ml) ved mellem -2°C og +1°C i løbet af 35 minutter. Efter opvarmning til 10°C i løbet af 15 minutter blev blandingen
15 filtreret, og remanensen blev vasket med koncentreret saltsyre (4 x 5 ml) og tør ether (4 x 30 ml) og tørret, hvilket gav titelforbindelsen som et meget svagt gult fast stof (2,44 g), smeltepunkt 163-166°C, indeholdende 5% uorganisk materiale.

20 d) 3-(2-Aminoethyl)-N-(2-propenyl)-1H-indol-5-methansulfonamid-hydrochlorid

Produktet fra trin c) (1,5 g) blev under tilbagesvaling opvarmet med 4-chlorbutanol-dimethylacetal (0,83 g) i 5:1 ethanol/vand (75 ml) under omrøring i en nitrogenatmosfære
25 i 1,5 time. Blandingen blev hældt ud i 8% vandig natriumhydrogencarbonat (25 ml), og ethanolen blev afdampet ved stuetemperatur (vakuumpumpe). Blandingen blev ekstraheret med ethylacetat (4 x 40 ml), og de organiske faser blev vasket med saltvand, tørret over magnesiumsulfat og inddampet, hvilket gav en brun olie (1,62 g). Yderligere ekstraktion af de vandige faser med butanon (3 x 40 ml), tørring over magnesiumsulfat og inddampning gav en yderligere
30 mængde brun olie (0,3 g).

De forenede rå produkter blev oprenset ved flashchromatografi (kiselgel 9385, H), hvilket gav et svagt gult skum (0,55 g). Skummet blev opløst i absolut ethanol (2 ml), og der blev tilsat ethanolisk hydrogenchlorid (ca. 3M, 0,6 ml), hvilket gav en klar opløsning (pH 3). Tilsætning af ethylacetat (10 ml) efterfulgt af tør ether (60 ml) gav et hvidt bundfald, som blev tritureret med tør ether (3 x 70 ml), filtreret fra og tørret i vakuum ved stuetemperatur, hvilket gav titelforbindelsen som et pulveragtigt hvidt fast stof (0,484 g), smeltepunkt ca. 90-150°C, som var tørret ved 75°C. TLC (L) R_f 0,45.

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl$: C 51,0 H 6,1 N 12,7.

Fundet: C 50,7 H 5,9 N 12,3.

15 EKSEMPEL 13

3-(2-Aminoethyl)-N-(1-methylethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, forbindelse med maleinsyre (2:3)

a) N-(1-Methylethyl)-4-nitrobenzenmethansulfonamid

Ved en fremgangsmåde i lighed med den i eksempel 9 a) beskrevne blev 4-nitrobenzenmethansulfonylchlorid (5 g) omsat med isopropylamin (5,63 ml), hvilket gav titelforbindelsen (4,14 g), smeltepunkt 146-147°C (af ethanol).

b) 4-Amino-N-(1-methylethyl)benzenmethansulfonamid

Ved en fremgangsmåde i lighed med den i eksempel 9 b) beskrevne blev produktet fra trin a) hydrogenet i ethanol, hvilket gav titelforbindelsen (2,45 g), smeltepunkt 105-107°C (af isopropanol).

c) 4-Hydrazino-N-(1-methylethyl)benzenmethansulfonamid-hydrochlorid

Ved en fremgangsmåde i lighed med den i eksempel 9 c) beskrevne blev produktet fra trin b) diazotiseret og reduceret, hvilket gav titelforbindelsen som et hvidt pulver (1,5 g), renhed 79% ifølge periodattitrering. TLC (A) R_f 0,36.

d) 3-(2-Aminoethyl)-N-(1-methylethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid, forbindelse med maleinsyre (2:3)

- 10 En blanding af produktet fra trin c) (1,5 g) og 4-chlorbutanal-dimethylacetal (0,7 g) i en blanding af ethanol (35 ml) og vand (5 ml) blev opvarmet til 50°C i 30 minutter. Der blev tilsat ammoniumacetat (0,97 g), og blandingen blev opvarmet ved tilbagesvaling i 4 timer. Suspensionen
15 blev derefter fortyndet med vand (200 ml), og det faste stof blev fjernet ved filtrering. Filtratet blev vasket med ethylacetat (3 x 50 ml), og vaskefaserne blev kasseret. Den vandige fase blev gjort basisk ved tilsætning af fast kaliumcarbonat (30 g), og blandingen blev ekstraheret med
20 ethylacetat (4 x 50 ml), og ekstrakterne blev tørret over natriumsulfat og inddampet under reduceret tryk. Den tilbageværende olie blev chromatograferet (B), og tryptaminen (0,2 g) blev opløst i ethanol (5 ml), maleinsyre (78,5 mg) i ethanol (5 ml) blev sat til, og opløsningen blev inddampet til tørhed, hvilket gav en svagt brun gummi. Triturering med isopropanol (3 x 5 ml) gav titelforbindelsen som
25 et svagt brun pulver (0,21 g), smeltepunkt 150-152°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot 1,5C_4H_4O_4$: C 51,2 H 5,8 N 9,0.

30 Fundet:

C 50,9 H 5,9 N 8,6.

TLC (H) R_f 0,30.

EKSEMPEL 14

3-(2-Aminoethyl)-N-ethyl-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat, hemihydrat forbindelse med diethylether (10:10:5:1)

a) 4-Amino-N-ethylbenzenmethansulfonamid

- 5 En opløsning af N-ethyl-4-nitrobenzenmethansulfonamid (4,35 g) i varm ethanol (125 ml) blev sat til 10%'s palladiumoxid på carbon (0,75 g, 50% vandig pasta) forreduceret i ethanol (25 ml) og hydrogeneret ved atmosfærisk tryk. Hydrogenoptagelsen (1400 ml) standsede efter 20 minutter.
- 10 Suspensionen blev filtreret, og katalysatoren blev vasket med methanol (100 ml) og ethanol (100 ml). Inddampning af de forenede filtrater og vaskefaser gav et gråt fast stof (2,0 g), der blev omkrystalliseret af isopropanol (120 ml), hvilket gav titelforbindelsen som cremefarvede mikronåle
- 15 (1,48 g), smeltepunkt 161-164°C.

b) N-Ethyl-4-hydrazinobenzenmethansulfonamid-hydrochlorid

- Natriumnitrit (1,01 g) i vand (12 ml) blev langsomt ved -5°C sat til en omrørt suspension af det fintmalede produkt fra trin a) (3,14 g) i koncentreret saltsyre (30 ml), idet
- 20 temperaturen blev holdt under 0°C. Den resulterende blanding blev omrørt ved -5°C i 15 minutter og derefter langsomt sat til en kold (-5°C) omrørt opløsning af tin(II)-chlor (16,52 g) i koncentreret saltsyre (30 ml), idet opløsningen blev holdt under 0°C.
- 25 Efter at blandingen havde fået lov til at varme op til stuetemperatur i løbet af 1 time, blev suspensionen filtreret, og det faste stof blev vasket med ether, hvilket gav titelforbindelsen som et hvidt fast stof (2,06 g), smeltepunkt 169-170°C.

c) 3-(2-Aminoethyl)-N-ethyl-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat, hemihydratforbindelse med diethylether (10:10:5:1)

En opløsning af produktet fra trin b) (0,425 g) og 4-chlorbutanal-dimethylacetal (0,244 g) i ethanol/vand (5:1) (20 ml) blev omrørt ved 50°C i 40 minutter. Der blev tilsat ammoniumacetat (0,7394 g), og pH af opløsningen blev derefter justeret til 4 ved hjælp af saltsyre. Den resulterende opløsning blev opvarmet ved tilbagesvaling i 2 timer.

Den svagt brune blanding blev fortyndet med vand (200 ml) og vasket med ethylacetat (3 x 100 ml). Den vandige opløsning blev gjort basisk med kaliumcarbonat (fast) og derefter ekstraheret med ethylacetat (4 x 100 ml). Efterfølgende inddampning af de med magnesiumsulfat tørrede organiske ekstrakter gav et brunt skum (0,38 g), der blev oprenset ved chromatografi (N), hvilket gav tryptaminen som en svagt brun gummi (0,1435 g).

En opløsning af basen (0,1435 g), i methanol (2 ml) blev behandlet med maleinsyre (0,05916 g) i methanol (2 ml). Efterfølgende inddampning af den klare opløsning under reduceret tryk gav en svagt brun gummi, der blev tritureret med vandfri diethylether, hvilket gav titelforbindelsen som et cremefarvet pulver (0,09 g), smeltepunkt 139-142°C. TLC (H) R_f 0,4.

Analyse:

25 Beregnet for

$C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,1C_4H_{10}O$: C 50,5 H 6,1 N 10,2.
Fundet: C 50,1 H 5,8 N 9,4.

EKSEMPEL 15

3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid-hydrochlorid

a) 4-Aminobenzenmethansulfonamid

En suspension af 4-nitrobenzenmethansulfonamid (7,11 g) og
5 5%'s palladiumoxid på trækul (1,4 g) i ethanol (1,1 l) blev
hydrogeneret ved stuetemperatur og -tryk. Reaktionen var
afsluttet efter at 2,5 l hydrogen var blevet absorberet, og
katalysatoren blev fjernet ved filtrering. Filtratet blev
koncentreret, hvilket gav titelforbindelsen som et fast
10 stof (4,72 g). Omkrystallisering af en prøve af ethanol gav
analytisk rent materiale, smeltepunkt 166°C (bobler).

b) 4-Hydrazinobenzenmethansulfonamid-hydrochlorid

En opløsning af natriumnitrit (1,12 g) i vand (10 ml) blev
i løbet af 10 minutter sat dråbevis og under omrøring til
15 en pasta af produktet fra trin a) (3,0 g) i koncentreret
saltsyre (4,8 ml) ved fra 0 til -5°C. Blandingen blev af-
kølet til -5°C og i løbet af 10 minutter portionsvis sat
til en kraftigt omrørt opløsning af natriumsulfit (5,02 g)
og natriumacetat (5 g) i vand (40 ml) ved fra 0 til -5°C.
20 Efter 20 minutter fik blandingen lov at varme op til stue-
temperatur i løbet af 1 time og blev derefter opvarmet til
75-85°C i 1 time. Opløsningen blev filtreret og gjort sur
med koncentreret saltsyre (5,2 ml) og opvarmet til 80-85°C,
hvorefter mere koncentreret saltsyre (28 ml) blev tilsat.
25 Opløsningen blev derefter afkølet, og titelforbindelsen
skilte fra som et cremefarvet fast stof (2,15 g), der blev
anvendt i næste trin uden yderligere oprensning. TLC metha-
nol-ethylacetat, (1:4) R_f 0,6, 0,9 (mindre komponent).

c) 3-[2-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid

En blanding af 2-(4,4-diethoxybutyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (0,58 g), produktet fra trin b) (0,51 g) og 50%'s vandig eddikesyre (20 ml) blev opvarmet, hvilket gav en gul opløsning, der derefter blev kogt i en nitrogenatmosfære i 2 timer. Blandingen blev afkølet og ekstraheret med ethylacetat (5 x 25 ml). Ekstrakterne blev vasket med vand (3 x 30 ml), tørret over natriumsulfat og koncentreret til en gummi, der ved triturerering med ether gav et cremefarvet fast stof (0,57 g). Denne blev chromatograferet ved eluering med ethylacetat, hvilket gav produktet som en gummi, der blev fast ved triturerering med ether. Dette materiale (0,29 g) blev fra acetone absorberet på en PLC-plade (Merck kiselgel 60 F254, 20 x 20 cm) og elueret to gange med ethylacetat/cyclohexan (1:1). Den rene indol blev isoleret fra den stationære fase ved Soxhlet-ekstraktion med ether i løbet af én dag.

Fjernelse af opløsningsmidlet gav en gummi, der ved triturerering med ethylacetat gav titelforbindelsen som et cremefarvet fast stof, smeltepunkt 186-188°C (32 mg).

d) 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid-hydrochlorid

Produktet fra trin c) (0,3 g) blev taget op i en opløsning af methylamin i ethanol (38%, 8 ml), hvilket gav en klar gul opløsning, der blev holdt ved stuetemperatur i 3 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet i vakuum, og den tilbageværende gummi blev genafdampet med ethanol (2 x 8 ml) og derefter taget op i methanol (5 ml) og filtreret. Filtratet blev behandlet med etherisk hydrogenchlorid og fortyndet med ethylacetat (50 ml). Et gummiagtigt fast stof skilte fra, der fra ethanol blev absorberet på en PLC-plade (Merck kiselgel 60, 20 x 20 cm) og elueret i ethylacetat/isopropanol/vand/0,88 ammoniakvand (25:15:8:2). Sulfonamiden blev

ekstraheret fra den stationære fase med methanol (6 x 10 ml). Methanolopløsningen blev filtreret og koncentreret til en gummi. Denne blev taget op i ethylacetat og filtreret for at fjerne silica og derefter behandlet med etherisk
5 hydrogenchlorid. Titelforbindelsen skilte fra som et creme-farvet fast stof (25 mg), smeltepunkt 237-239°C (sønderdeling).

Analyse:

Beregnet for $C_{11}H_{15}N_3O_2S.HCl$: C 45,6 H 5,6 N 14,5.

10 Fundet: C 45,5 H 5,6 N 13,5.

TLC (L) R_f 0,37.

EKSEMPEL 16

3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat

a) Phenylmethyl [2-[5-[(aminosulfonyl)methyl]-1H-indol-3-yl]ethyl]carbamate
15

En opløsning af produktet fra eksempel 15 c) (1,38 g) og hydrazinhydrat (0,72 ml) i ethanol (80 ml) og ethylacetat (20 ml) blev opvarmet ved tilbagesvaling i 2 timer. Blendingen blev afkølet til stuetemperatur, og det resulterende
20 gule faste stof blev filtreret fra. Filtratet blev vasket med mættet kaliumcarbonat (2 x 30 ml), opløsningsmidlet blev dampet af, og den rå fri base, der var identisk med produktet fra eksempel 15 d), blev anvendt i næste trin uden yderligere oprensning.

25 En suspension af basen i fortyndet natriumcarbonat (2N; 50 ml) blev behandlet med benzylchlorformiat (1 ml) og omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Den resulterende suspension blev ekstraheret med ethylacetat (4 x 30 ml), den organiske fase blev tørret over magnesiumsulfat, opløsningsmidlet blev afdampet, og det rå produkt, en sort olie
30 (1,7 g), blev oprenset ved søjlechromatografi (M), hvilket

gav en olie (0,6 g). Omkrystallisering af chloroform (40 ml) gav titelforbindelsen som et hvidt fast stof (0,4 g), smeltepunkt 74-75°C.

b) 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat

- 5 Produktet fra trin a) (0,14 g) blev hydrogenet i methanol (10 ml) og over forreduceret 10%'s palladiumoxid på carbon (0,08 g), indtil hydrogenoptagelsen ophørte. Katalysatoren blev fjernet ved filtrering, og filtratet blev koncentreret. Remanensen blev oprenset ved chromatografi (F), hvilket gav tryptaminen som en olie (0,057 g), der blev behand-
- 10 let med maleinsyre (0,026 g) i ethanol (5 ml) og methanol (1 ml). Opløsningsmidlet blev afdampet, og den tilbageværende olie blev omkrystalliseret af absolut ethanol (2 ml), hvilket gav titelforbindelsen som et lysebrunt fast stof
- 15 (0,03 g), smeltepunkt 174-175°C.

Analyse:

Beregnet for

$C_{11}H_{15}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$: C 48,8 H 5,2 N 11,4.

Fundet: C 48,6 H 5,2 N 10,7.

- 20 TLC (L) R_f 0,37.

EKSEMPEL 17

3-[2-(Methylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat

a) 4-[2-(3-Cyanopropyliden)hydrazino]benzenmethansulfonamid

- En tyk suspension af produktet fra eksempel 15 b) (0,32 g)
- 25 i vand (2 ml) blev omrørt ved stuetemperatur, og en opløsning af 3-cyanopropanal-dimethylacetal (0,26 g) i methanol (1 ml) blev sat til efterfulgt af tilsætning af saltsyre (2N; 5 dråber). Omrøringen blev fortsat i 3 timer. Det resulterende off-white faste stof blev filtreret fra og

tørret i vakuum ved 20°C, hvilket gav titelforbindelsen (0,31 g), smeltepunkt 175-176°C.

b) 3-(Cyanomethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid

En suspension af produktet fra trin a) (3,1 g) og polyphos-
 5 phatester (30 g) i chloroform (60 ml) blev opvarmet ved
 tilbagesvaling i 10 minutter og derefter hældt ud i is og
 ekstraheret med chloroform (4 x 20 ml). De forenede orga-
 niske ekstrakter blev tørret, opløsningsmidlet blev afdam-
 10 grafi (G), hvilket gav titelforbindelsen som et gult fast
 stof (0,32 g), smeltepunkt 184-185°C.

c) 3-[2-(Methylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid-
 maleat

En opløsning af produktet fra trin b) (0,21 g) i ethanolisk
 15 methylamin (20 ml; 30% v/v) blev hydrogenet over for-
 reduceret 10%'s palladiumoxid på trækul (0,4 g) (som en 50%
 vandig pasta) i ethanol (10 ml) ved stuetemperatur og
 atmosfærisk tryk i 3 timer. Katalysatoren blev fjernet ved
 filtrering (Hyflo®), og filtratet blev koncentreret til en
 20 olie.

Chromatografi (N) og (O) gav den fri base som et hvidt fast
 stof (0,18 g). Dette blev fortyndet i varm ethanol (10 ml),
 og en opløsning af maleinsyre (0,1 g) i ethanol (3 ml) blev
 sat til.

25 Ether (10 ml) blev sat til, indtil der fremkom en uklar op-
 løsning. Ved afkøling afsatte titelforbindelsen sig som et
 cremefarvet pulver (75 mg), smeltepunkt 153-154°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{12}H_{17}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$: C 50,4 H 5,0 N 11,0.

30 Fundet: C 50,0 H 5,4 N 10,8.

TLC (O) R_f 0,27.

EKSEMPEL 18

3-[2-(Ethylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid-hydrochlorid, hemihydrat, forbindelse med ethanol (5:5:2,5:1)

En opløsning af produktet fra eksempel 17 b) (0,32 g) i
 5 ethanolisk ethylamin (30 ml; 33% v/v) blev hydrogeneret
 over forreduceret 10%'s palladiumoxid på trækul (0,4 g, 50%
 vandig pasta) i ethanol (10 ml) ved stuetemperatur og -
 atmosfærisk tryk natten over. Katalysatoren blev fjernet
 ved filtrering (Hyflo®), og filtratet blev koncentreret til
 10 en olie (0,30 g). Chromatografi (O) gav den fri base som et
 skum (0,28 g). En opløsning af tryptaminen (0,28 g) i abso-
 lut ethanol (10 ml) og methanol (10 ml) blev behandlet med
 ethanolisk hydrogenchlorid (isafkøling) til pH 1, der blev
 tilsat ether (20 ml), og den resulterende suspension hen-
 15 stod i køleskabet natten over. Titelforbindelsen blev fil-
 treret fra som et hvidt pulver (0,24 g), smeltepunkt 143-
 144°C.

Analyse:

Beregnet for

20 $C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 0,5H_2O \cdot 0,2C_2H_6O$: C 47,9 H 6,7 N 12,5.

Fundet: C 48,1 H 6,3 N 12,4.

TLC (O) R_f 0,48.

EKSEMPEL 19

3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid-
 25 hydrochlorid, forbindelse med isopropanol (10:10:1,5)

En opløsning af produktet fra eksempel 17 b) (0,2 g) i
 methanolisk dimethylamin (1:1, 20 ml) blev hydrogeneret
 over forreduceret 10%'s palladiumoxid på trækul (0,4 g, 50%
 vandig pasta) i methanol (10 ml) ved stuetemperatur og

atmosfærisk tryk i 5 timer. Katalysatoren blev fjernet ved filtrering (Hyflo®), og filtratet blev koncentreret til en olie. Chromatografi (B) gav tryptaminen som et hvidt skum (0,16 g). Ethanolisk hydrogenchlorid blev dråbevis sat til
 5 en kold opløsning (isbad) af den fri base i isopropanol (4 ml) (indtil pH 4), og titelforbindelsen blev udfældet som et hvidt pulver (0,14 g), smeltepunkt 237-239°C.

Analyse:

Beregnet for

10 $C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 0.15C_3H_8O$: C 49,4 H 6,5 N 12,9.

Fundet: C 49,1 H 6,5 N 12,6.

TLC (B) R_f 0,23.

EKSEMPEL 20

N-Methyl-3-[2-(methylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfon-
 15 amid, forbindelse med maleinsyre og ethanol (10:10:1)

En opløsning af produktet fra eksempel 2 b) (0,9 g) i tør tetrahydrofuran (20 ml) blev sat til en suspension af lithiumaluminiumhydrid (0,9 g) i tør tetrahydrofuran (100 ml) og opvarmet i 2 timer ved tilbagesvaling. Den resulterende
 20 suspension blev afkølet, behandlet med en mættet opløsning af kaliumcarbonat (isafkøling) og ekstraheret med methanol (3 x 25 ml), og ekstrakten blev koncentreret. Den tilbageværende olie blev oprenset ved søjlechromatografi (K), hvilket gav tryptaminen som en olie (0,37 g). Denne blev
 25 opløst i absolut ethanol (5 ml) og behandlet med ethanolisk maleinsyre (0,5M; 2,6 ml). Et klæbrigt bundfald skilte fra. Methanol blev dråbevis sat til, indtil der fremkom en klar opløsning, der derefter blev koncentreret under reduceret tryk til ca. 1 ml, og titelforbindelsen blev krystalliseret
 30 fra som et off-white fast stof (0,2 g), smeltepunkt 123-124°C.

Analyse:

Beregnet for

$C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,1C_2H_6O$: C 51,4 H 5,9 N 10,45.

Fundet:

C 51,0 H 5,8 N 10,1.

5 EKSEMPEL 21

N-Methyl-3-[2-(methylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid

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

En opløsning af produktet fra eksempel 6 a) (0,25 g) i
10 chloroform (3 ml) blev sat til en opløsning af polyphosphat-
phatester (2,5 g) i chloroform (2 ml), og opløsningen blev
opvarmet under tilbagesvaling med omrøring i 5 minutter.
Opløsningen blev mørkegul. Den blev derefter afkølet og
hældt ud i is (20 g) og chloroform (5 ml) og omrørt. Den
15 vandige fase blev bragt til pH 8 ved tilsætning af natrium-
hydrogencarbonat, og den organiske fase blev opsamlet. Den
vandige fase blev ekstraheret med chloroform (4 x 20 ml) og
ekstrakterne blev tørret over natriumsulfat. Fjernelse af
opløsningsmidlet i vakuum gav den rå 3-chlorethylindol som
20 en lys brun viskøs olie (0,677 g), der blev anvendt i næste
eksperiment uden yderligere oprensning.

TLC (P) R_f 0,58 (hovedkomponent), R_f 0,64 (bikomponent).

b) N-Methyl-3-[2-(methylamino)ethyl]-1H-indol-5-methansulfonamid

25 Produktet fra trin a) (0,677 g) blev taget op i 33%'s
methylamin i ethanol (25 ml) og opvarmet i en stålautoklave
ved 89-90°C i 16 timer. Den mørkegule opløsning blev kon-
centreret til en lysebrun olie (1,25 g), og der blev chro-
matograferet (J), hvilket gav titelforbindelsen (0,039 g)

som en lysegul glas, der ved NMR og TLC (L) R_f 0,4 blev vist at være identisk med produktet fra eksempel 20.

EKSEMPEL 22

3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-methansulfonamid-hemisuccinat

- 5 En blanding af produktet fra eksempel 15 trin b) (10,0 g) og 4-chlorbutanaldimethylacetal (6,23 g) i ethanol (260 ml) og vand (53 ml) blev omrørt ved 50°C i 1,5 time. Der blev derefter tilsat ammoniumacetat (8,69 g), og den resulterende mælkede blanding blev opvarmet til tilbagesvaling og
- 10 omrørt i 3,5 time. Blandingen blev derefter afkølet og i vakuum reduceret i volumen til ca. 30 ml. Den orange farvede remanens blev delt mellem 5N kaliumcarbonat (800 ml) og ethylacetat (3 x 500 ml). De forenede organiske ekstrakter blev derefter vasket med 5N kaliumcarbonat (200 ml) og vand
- 15 (200 ml). Den organiske opløsning blev derefter tørret over natriumsulfat og koncentreret i vakuum. Den tilbageværende brune olie blev chromatograferet (J), hvilket gav en brun olie, der langsomt krystalliserede (2,12 g).

- En portion af dette materiale (1,0 g) blev opløst i kogende
- 20 ethanol (25 ml) og sat til en varm opløsning af ravsyre (0,22 g) i ethanol (15 ml). Det faste stof, der udkrystalliserede ved afkøling, blev filtreret fra, vasket med ethanol (3 x 10 ml) og tørret i vakuum ved 35°C i 6 timer, hvilket gav titelsulfonamiden som lysebrune mikrokrystaller
- 25 (1,18 g), smeltepunkt 230-231,5°C (skum). Dette produkt blev ved NMR og TLC (J, R_f 0,17) vist at være identisk med produktet fra eksempel 15 d).

EKSEMPEL 23

3-[2-(Methylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat 1/4 hydrat.

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

En blanding af produktet fra eksempel 1 c) som den fri base (0,534 g) og N-formylimidazol (0,211 g) blev omrørt i tør tetrahydrofuran (30 ml) i 30 minutter. Efter fjernelse af opløsningsmidlet ved inddampning under reduceret tryk blev
10 remanensen delt mellem chloroform og (50 ml) og 2N saltsyre (50 ml). Den vandige fase blev gjort basisk under anvendelse af 2N natriumhydroxid (til pH 9) og blev ekstraheret med ethylacetat (2 x 50 ml). De forenede organiske ekstrakter blev tørret over natriumsulfat og inddampet under reduceret
15 tryk, hvilket gav en svagt gul gummi. Denne blev chromatograferet (J), hvilket gav titelforbindelsen som en farveløs gummi (0,35 g).

TLC (J) R_f 0,81.

20 b) 3-[2-(Methylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid-maleat, 1/4 hydrat

Til en omrørt suspension af lithiumaluminiumhydrid (0,77 g) i tør tetrahydrofuran (5 ml) under en strøm af nitrogen blev sat en opløsning af produktet fra trin a) (0,3 g) i tør tetrahydrofuran (10 ml). Suspensionen blev opvarmet
25 under tilbagesvaling i 5 timer. Til den iskolde blanding blev sat vand (1 ml) i tetrahydrofuran (9 ml), og suspensionen blev filtreret gennem en kage af Hyflo®. Inddampning af filtratet gav en svagt gul gummi, der blev chromatograferet (J), hvilket gav tryptaminen som en farveløs gummi
30 (0,15 g). Denne blev opløst i varm 2-propanol (2 ml), og der blev tilsat en opløsning af maleinsyre (0,062 g) i ethanol (1 ml). Efter afkøling afsatte titelforbindelsen

sig som et off-white pulver (0,18 g), smeltepunkt 122-124°C, identisk med produktet fra eksempel 20.

EKSEMPEL 24

3-[2-(Ethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfon-
5 amid, forbindelse med creatinin og svovlsyre (1:1:1)

En blanding af produktet fra eksempel 7 (0,2 g) og acet-
aldehyd (0,044 g) blev omrørt i methanol (10 ml) i 15
minutter. Til den svagt gule opløsning blev sat natrium-
cyanoborhydrid (0,062 g), og blandingen blev omrørt ved
10 stuetemperatur i 1 time. 2N saltsyre (2 ml) blev sat til,
og volumenet af opløsningen blev reduceret til ca. 2 ml ved
inddampning under reduceret tryk. Der blev tilsat vand (20
ml), og opløsningen blev vasket med ethylacetat (25 ml).
Faserne blev adskilt, og kaliumcarbonat (5 g) blev sat til
15 den vandige fase, der derefter blev ekstraheret med ethyl-
acetat (2 x 25 ml). Inddampning af de over natriumsulfat
tørrede forenede organiske ekstrakter gav en svagt gul gum-
mi, der blev chromatograferet (J), hvilket gav produktet
som en farveløs gummi (0,08 g). Denne blev opløst i ethanol
20 (4 ml) indeholdende vand (0,5 ml), og en vandig opløsning
af creatinin og svovlsyre (1:1, 2M, 0,14 ml) blev sat til.
Efter afkøling afsatte titelforbindelsen sig som et hvidt
pulver (0,089 g), smeltepunkt 197-198°C.

Analyse:

25 Beregnet for

$C_{14}H_{21}N_3O_2S \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4$: C 42,7 H 6,0 N 16,6.

Fundet: C 42,6 H 5,9 N 16,5.

TLC (J) R_f 0,37.

EKSEMPEL 25

3-(3-Aminopropyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
forbindelse med hydrogenchlorid, vand og ether
(100:100:85:11).

5 a) 2-(5,5-Dimethoxypentyl)-1H-isoindol-1,3(2H)dion

En blanding af kaliumphthalimid (0,48 g) og 5-brompentanal-
dimethylacetal (0,50 g) i tør dimethylformamid (3 ml) blev
omrørt ved 90°C i 5 timer og fik derefter lov til at afkø-
le. Den resulterende gule suspension blev delt mellem vand
10 (30 ml) og ethylacetat (3 x 30 ml). De forenede organiske
ekstrakter blev derefter tørret over natriumsulfat og
koncentreret i vakuum.

Den tilbageværende svagt gule olie blev oprenset ved flash-
chromatografi (kiselgel 9385, ether), hvilket gav titelfor-
15 bindelsen som et hvidt fast stof (0,33 g), smeltepunkt
34,5-37°C.

b) 3-[3-(1,3-Dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)propyl]-N-
methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

En suspension af produktet fra trin a) (2,55 g) og produk-
20 tet fra eksempel 1 b) (2,50 g) i 10%’s vandig eddikesyre
(200 ml) blev omrørt ved stuetemperatur i 1/2 time og der-
efter ved tilbagesvaling i 1 1/4 time. Den gule gummiagtige
suspension fik lov til at afkøle og blev derefter ekstrahe-
ret med ethylacetat (3 x 200 ml), tørret over natriumsulfat
25 og koncentreret i vakuum, hvilket gav et orangefarvet skum
(3,59 g). Dette materiale blev brugt i trin c). En del af
dette skum (0,50 g) blev chromatograferet (G), hvilket gav
den urene titelsulfonamid som et orangefarvet skum, der
ikke kunne omkrystalliseres af sædvanlige organiske op-
30 løsningsmidler (0,14 g), smeltepunkt 58-66°C.

TLC R_f 0,37 (Q).

c) 3-(3-Aminopropyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
forbindelse med hydrogenchlorid, vand og ether
(100:100:85:11)

Hydrazinhydrat (3,0 ml) blev sat til en omrørt tilbage-
5 svalende suspension af produktet fra trin b) (2,90 g) i
ethanol (90 ml), og omrøringen blev fortsat i 3 timer. Den
afkølede gule suspension blev indampet i vakuum, og det
tilbageværende gule faste stof blev delt mellem 2N natrium-
hydrogencarbonat (150 ml) og ethylacetat (3 x 150 ml). De
10 forenede organiske opløsninger blev derefter tørret over
natriumsulfat og indampet i vakuum.

Det tilbageværende gule skum (1,06 g) blev chromatograferet
(J), hvilket gav en orangefarvet gummi (0,45 g).

En portion af denne gummi (0,39 g) blev opløst i absolut
15 ethanol (5 ml), og ethanolisk hydrogenchlorid (1 ml) blev
sat til. Den omrørte opløsning blev fortyndet med tør ether
(ca. 80 ml), og det udfældede faste stof blev filtreret
fra, vasket med tør ether (4 x 15 ml) og tørret.

Det faste stof blev genudfældet tre gange af absolut etha-
20 nol (ca. 15 ml), hvilket gav titelsaltet som et hygrosko-
pisk brunt fast stof (0,085 g), smeltepunkt 212-215°C, der
langsomt blev til en gummi.

Analyse:

Beregnet for

25 $C_{13}H_{19}N_3O_2S \cdot HCl \cdot 0,85H_2O \cdot 0,11C_4H_{10}O$: C 47,3 H 6,7 N 12,3.

Fundet:

C 47,8 H 6,7 N 12,3.

TLC (J) R_f 0,2.

EKSEMPEL 26 (mellemprodukt)

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

Natriumhydrid (80% i olie, 13 mg) blev sat til en omrørt
5 isafkølet opløsning af produktet fra eksempel 16 trin a)
(150 mg) i tør dimethylformamid (3 ml) under en nitrogenat-
mosfære. Suspensionen blev omrørt ved stuetemperatur i 1/2
time og derefter afkølet i is. Methylodid (0,03 ml) blev
sat til, og opløsningen blev omrørt ved stuetemperatur i 7
10 timer, idet yderligere methylodid (0,03 ml) blev sat til
efter 3 timer. Opløsningen blev delt mellem vand (30 ml) og
ethylacetat (4 x 20 ml). De forenede organiske ekstrakter
blev derefter vasket med vand (4 x 20 ml), tørret over
natriumsulfat og koncentreret i vakuum. Den tilbageværende
15 brune olie (140 mg) blev chromatograferet (E), hvilket gav
titelcarbamate som en brun olie (16 mg). Dette produkt
blev ved NMR og TLC (E, R_f 0,35) vist at være identisk med
produktet fra eksempel 2 b).

EKSEMPEL 27

20 3-(2-Aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid

Til en opløsning af produktet fra eksempel 5 b) (0,1 g) og
coboltchlorid-hexahydrat (0,19 g) i ethanol (5 ml) blev sat
natriumborhydrid (0,15 g), og den resulterende suspension
blev opvarmet til tilbagesvaling i 1 time. Det blev derefter
25 ter hældt ud i fortyndet saltsyre (2N, 10 ml). TLC (F)
viste, at opløsningen indeholdt en komponent R_f 0,26, der
var identisk med en prøve af produktet fra eksempel 1 c).

Farmaceutiske eksempler

Tabletter

Disse kan fremstilles ved normale metoder såsom vådgranulering eller direkte presning.

5 A. Direkte presning

	mg/tablet
Aktiv bestanddel	10,0
Mikrokrystallinsk cellulose USP	188,5
Magnesiumstearat BP	1,5
10	
Pressevægt	200,0

Den aktive bestanddel sigtes gennem en passende sigte, blandes med excipienserne og presses under anvendelse af stempler med en diameter på 7 mm.

- 15 Tabletter med andre styrker kan fremstilles ved at ændre pressevægten og anvende dertil passende stempler.

B. Vådgranulering

	mg/tablet
Aktiv bestanddel	10,0
20 Lactose BP	143,5
Stivelse BP	30,0
Prægelatiniseret majsstivelse BP	15,0
Magnesiumstearat BP	1,5
25 Pressevægt	200,0

- Den aktive bestanddel sigtes gennem en passende sigte og blandes med lactose, stivelse og prægelatiniseret majsstivelse. Der tilsættes passende mængder rent vand, og pulverne granuleres. Efter tørring sigtes granulerne og blandes med magnesiumstearatet. Granulerne presses derefter
- 30

til tabletter under anvendelse af stempler med en diameter på 7 mm.

C. Til buccal indgivelse

	mg/tablet
5 Aktiv bestanddel	10,0
Lactose BP	86,8
Saccharose BP	86,7
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0
Magnesiumstearat BP	1,5
10	
Pressevægt	200,0

Den aktive bestanddel sigtes gennem en passende sigte og blandes med lactosen, saccharosen og hydroxypropylmethylcellulosen. Der tilsættes passende mængder af rent vand, og
 15 pulverne granuleres. Efter tørring sigtes granulerne og blandes med magnesiumstearatet. Granulerne presses derefter til tabletter under anvendelse af passende stempler.

Tabletterne kan filmcoates med passende filmdannende materialer såsom hydroxypropylmethylcellulose under anvendelse
 20 af standardteknikker. Alternativt kan tabletterne sukkercoates.

Kapsler

	mg/kapsel
Aktiv bestanddel	10,0
25 * Stivelse 1500	89,0
Magnesiumstearat BP	1,0
Påfyldningsvægt	100,0

* En form for direkte kompressibel stivelse.

30 Den aktive bestanddel sigtes og blandes med excipienserne. Blandingen fyldes i hårde gelatinekapsler med størrelse nr. 2 under anvendelse af passende apparatur. Andre doser kan

fremstilles ved at ændre påfyldningsvægten og om nødvendigt ændre kapselstørrelsen tilsvarende.

Sirup

		mg/5 ml
5	dosis	
	Aktiv bestanddel	10,0
	Saccharose BP	2750,0
	Glycerin BP	500,0
	Puffer	
10	Smagsstof	efter behov
	Farve	
	Konserveringsmiddel	
	Destilleret vand	op til 5,0 ml

Den aktive bestanddel, puffer, smagsstof, farve og konserveringsmiddel opløses i noget af vandet, og glycerinen sættes til. Resten af vandet opvarmes for at opløse saccharosen, og afkøles derefter.

De to opløsninger forenes, volumenjusteres og blandes. Den fremstillede sirup klares ved filtrering.

20 Suppositorier

Aktiv bestanddel	10,0 mg
* 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 passende apparatur i suppositorieforme i størrelse 1 g.

Injektion til intravenøs indgivelse

		% vægt/volumen
	Aktiv bestanddel	0,2
	Natriumchlorid BP	efter behov
5	Vand til injektionsbrug BP	op til 100,00

- Der kan tilsættes natriumchlorid for at justere toniciteten af opløsningen, og pH kan ved hjælp af syre eller base justeres til pH for den optimale stabilitet og/eller for at lette opløsning af den aktive bestanddel. Alternativt kan
- 10 der anvendes passende puffersalte.

Opløsningen fremstilles, klares og fyldes på ampuller af passende størrelse og forsegles ved smeltning af glasset. Injektionspræparatet steriliseres ved opvarmning i en autoklave ved anvendelse af en af de acceptable cykler.

- 15 Alternativt kan opløsningen steriliseres ved filtrering og fyldes i sterile ampuller under aseptiske betingelser. Opløsningen kan pakkes under en inert atmosfære af nitrogen eller en anden passende gas.

Inhaleringspatroner

20		mg/patron
	Aktiv bestanddel, mikroniseret	1,0
	Lactose BP	39,0

- Den aktive bestanddel mikroniseres (Microniser® er et registreret varemærke) i en fluidenergimølle til et fint
- 25 partikelstørrelsesinterval før blanding med lactose af normal tabletteringskvalitet i en højenergimixer. Pulverblandingen fyldes i hårde gelatinekapsler nr. 3 på en passende kapslingsmaskine. Indholdet af patronerne indgives ved anvendelse af en pulverinhalator såsom Glaxo Rotahaler®.

Udmålt dosis af aerosol under tryk

		mg/udmålt	
		dosis	pr. dåse
Aktiv bestanddel			
5	mikroniseret	0,500	120,0 mg
	Oliesyre BP	0,050	12,0 mg
	Trichlorfluormethan BP	22,250	5,34 mg
	Dichlorfluormethan BP	62,2	14,92 g

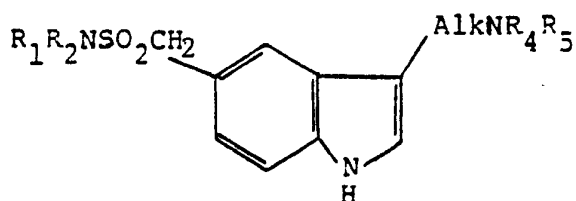
Den aktive bestanddel mikroniseres i en fluidenergimølle
 10 til en fint partikelstørrelsesområde. Oliesyren blandes med
 trichlorfluormethan ved en temperatur på 10-15°C, og det
 pulveriserede lægemiddel blandes i opløsningen ved hjælp af
 en højturbulensmixer. Suspensionen udmåles i aerosoldåser
 af aluminium, og passende udmålingsventiler, der afleverer
 15 en udmålt mængde på 85 mg suspension, krympes på dåserne,
 og dichlordifluormethanen fyldes i dåserne gennem ventiler-
 ne under tryk.

I de ovenstående eksempler er den aktive bestanddel for-
 trinsvis 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansul-
 20 fonamid, der kan være i form af et fysiologisk acceptabelt
 salt, fx hydrochloridet eller succinatet.

PATENTKRAV

1. 5-Aminosulfonylmethylindolderivat med den almene for-
 mel I

25



I

hvor

- R_1 , R_4 og R_5 er ens eller forskellige og hver er hydrogen eller C_{1-3} -alkyl;
- R_2 er hydrogen, C_{1-3} -alkyl, C_{3-4} -alkenyl eller $ar(C_{1-2})$ -alkyl; og
- 5 Alk er en alkylenkæde, der indeholder to eller tre carbonatomer, og som eventuelt er substitueret med højst to C_{1-3} -alkylgrupper, og
fysiologisk acceptable syreadditionssalte og solvater deraf.
- 10 2. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R_2 er C_{1-3} -alkyl eller C_{3-4} -alkenyl; og R_4 er hydrogen.
3. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at R_2 er hydrogen eller C_{1-3}
- 15 alkyl.
4. Forbindelse ifølge krav 1 eller 3,
k e n d e t e g n e t ved, at R_1 , R_2 , R_4 og R_5 er ens eller forskellige, og hver er hydrogen eller methyl.
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4,
- 20 k e n d e t e g n e t ved, at Alk er $-(CH_2)_2-$.
6. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er valgt blandt
3-(2-(methylamino)ethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid,
- 25 3-(2-aminoethyl)-N,N-dimethyl-1H-indol-5-methansulfonamid
og fysiologisk acceptable syreadditionssalte og solvater deraf.
7. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er valgt blandt 3-(2-
- 30 aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid og fysiologisk acceptable syreadditionssalte og solvater deraf.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7,
k e n d e t e g n e t ved, at det fysiologisk acceptable
syreadditionssalt er et hydrochlorid, hydrobromid, sulfat,
fumarat, maleat eller succinat.

5 9. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den er valgt blandt 3-(2-
aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid-hydro-
chlorid og 3-(2-aminoethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansul-
fonamid-hemisuccinat.

10 10. Farmaceutisk præparat,
k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder mindst én
forbindelse med den almene formel I som defineret i krav 1
eller et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt eller
solvat deraf sammen med én eller flere fysiologisk accep-
15 table bærere eller excipients.