



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309324**

(13) B1

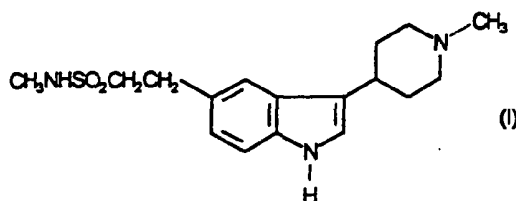
(51) Int Cl⁷ C 07 D 401/04

Patentstyret

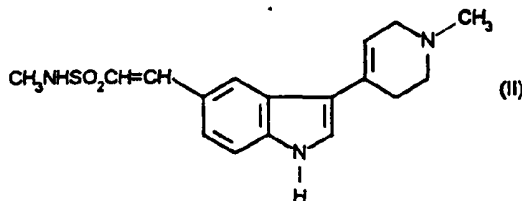
(21) Søknadsnr	19961252	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1994.09.27, PCT/EP94/03216
(22) Inng. dag	1996.03.28	(85) Videreføringsdag	1996.03.28
(24) Løpedag	1994.09.27	(30) Prioritet	1993.09.29, GB, 9320115
(41) Alm. tilgj.	1996.03.28		
(45) Meddelt dato	2001.01.15		
(71) Patenthaver	Glaxo Group Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, England, GB		
(72) Oppfinner	Philip Blatcher, Stevenage, Hertfordshire, England, GB Malcolm Carter, Stevenage, Hertfordshire, England, GB Martin Richard Owen, Stevenage, Hertfordshire, England, GB Roy Hornby, Buntingford, Hertfordshire, England, GB		
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo		

- (54) **Benevnelse** Fremgangsmåte for fremstilling av N-metyl-3-(1-metyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-etansulfonamider
- (56) **Anførte publikasjoner** EP A 382570, EP A 303507
- (57) **Sammendrag**

Det er beskrevet en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



eller et salt av en slik forbindelse, som innbefatter at man reduserer forbindelsen med formel (II)

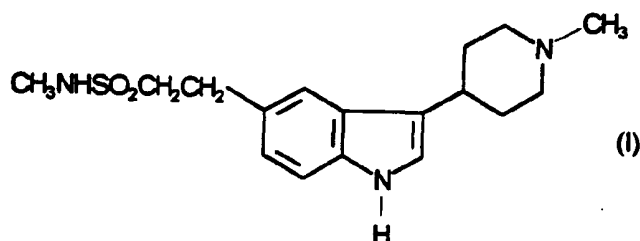


eller et salt av denne.

Det nye mellomproduktet med formel (II) og fremgangsmåter for dets fremstilling er også beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av N-metyl-3-(1-metyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-etansulfonamider og fysiologisk akseptable salter og solvater derav.

N-metyl-3-(1-metyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-etansulfonamid som kan illustreres ved formel (I)

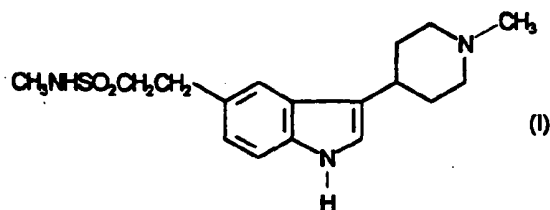


10 og dets fysiologisk akseptable salter og solvater er beskrevet i GB 2208646. Forbindelsen har selektiv vasokonstriktor-aktivitet og kan blant annet anvendes for behandling av migrene.

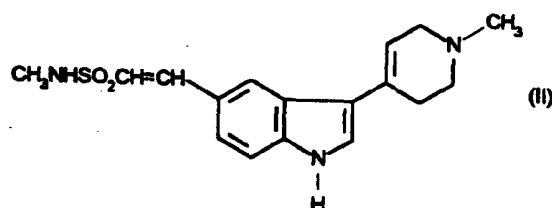
GB 2208646 beskriver blant annet en fremgangsmåte for fremstilling av de forbindelser som er beskrevet i nevnte søknad, som innbefatter at man reduserer et passende 3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridiny)-indol-5-etansulfonamid-derivat og en fremgangsmåte som innbefatter at man reduserer et passende 3-(1-metyl-4-piperidiny)-indol-5-etansulfonamid-derivat. Det er imidlertid ingen spesifikk beskrivelse av en fremgangsmåte som innbefatter at man reduserer et 3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridiny)-indol-5-etansulfonamid-derivat.

20 Man har nå overraskende funnet at forbindelser med formel (I) kan fremstilles i godt utbytte og med høy renhet ved at man reduserer et nytt dienmellomprodukt.

Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



30 eller et salt av denne, kjennetegnet ved at en forbindelse med formel (II)



eller et salt av en slik forbindelse reduseres.

Foreliggende oppfinnelse angår således en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) eller et salt av denne.

Reduksjonsprosessen kan hensiktsmessig utføres i nærvær av hydrogen og en edelmetallkatalysator som palladium, palladiumoksyd, Raneynikkel, platina, platinaoksyd eller rhodium som kan være f.eks. plassert på trekull, f.eks. 10% palladiumoksyd på trekull. Alternativt kan man bruke en homogen katalysator som tris(trifenylfosfin)rhodiumklorid. Reduksjonen kan utføres i et egnet løsemiddel eller kombinasjon av løsemidler som vann, alkohol, f.eks. metanol eller etanol, en eter som f.eks. dioksan, en ester som f.eks. etylacetat eller et amid, f.eks. dimetylformamid, og prosessen kan hensiktsmessig utføres ved temperaturer mellom 10 og 50°C. Alternativt kan reduksjonen utføres under betingelser for katalytisk hydrogen-overføring ved at man f.eks. bruker palladium i nærvær av en hydrogendonor, f.eks. maursyre eller et av dets salter.

I en spesielt foretrukket utførelse av oppfinnelsen blir reduksjonsprosessen katalysert ved hjelp av 10% palladiumoksyd på trekull, fortrinnsvis og med fordel, tilsatt reduksjonskaret i form av en våt pasta, f.eks. 50% (vektprosent).

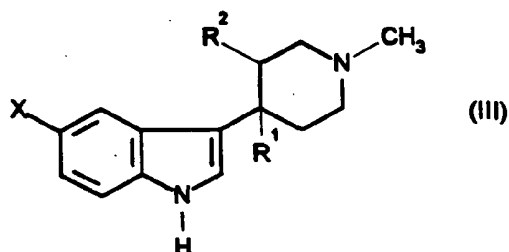
Mellomproduktet med formel (II) og dets salter er nye forbindelser og representerer et ytterligere aspekt av oppfinnelsen.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgelig N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-etyl]etensulfonamid og dets salter for bruk som mellomprodukter.

Egnete salter inbefatter syreaddisjonssalter dannet med organiske eller uorganiske syrer, f.eks. hydroklorider, hydrobromider, sulfater, fosfater, fumarater, maleater, kreatinsulfater og metansulfonater.

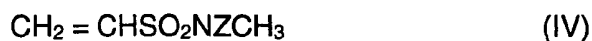
Det er videre beskrevet fremgangsmåte for fremstilling av N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]etensulfonamid og dens salter, kjennetegnet ved at man:

(A) kondenserer en forbindelse med formel (III)



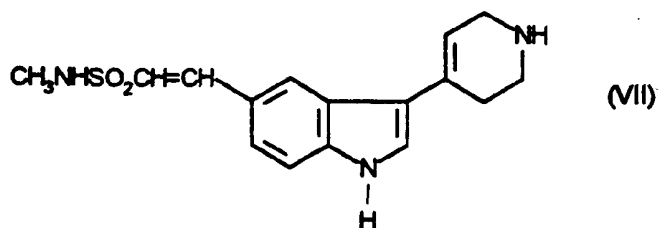
eller et salt derav, hvor R^1 er en hydroksygruppe og R^2 er hydrogen, eller R^1 og R^2 tilsammen danner en dobbeltbinding,

X er et avspaltende atom som f.eks. et halogenatom, eksempelvis et bromatom, eller en avspaltende gruppe, f.eks. en triflat (CF_3SO_3)gruppe, med et N-metylvinylsulfonamid med formel (IV)

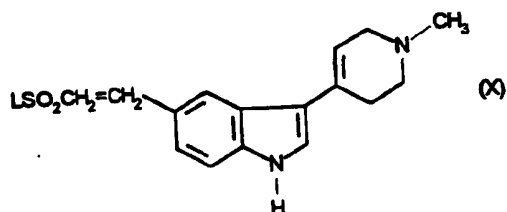


hvor Z er hydrogen eller en aminobeskyttende gruppe, og eventuelt hvis det er nødvendig og/eller ønskelig, fjerner beskyttende grupper fra det fremstillede beskyttede derivat;

(B) metylerer forbindelsen med formel (VII)

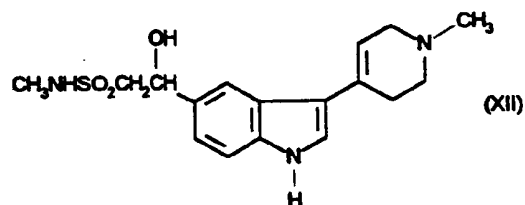


(C) kondenserer en forbindelse med formel (X)



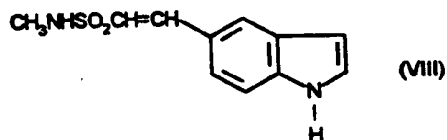
hvor L er en egnet avspaltende gruppe, med metylamin;

(D) dehydratiserer forbindelsen med formel (XII)

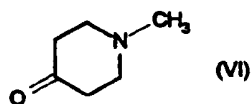


i nærvær av en syre eller base;

(E) reagerer forbindelsen med formel (VIII)

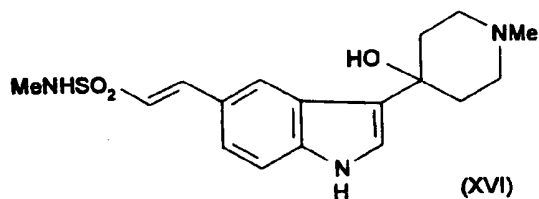


med forbindelsen med formel (VI)



eller

(F) dehydratiserer forbindelsen med formel (XVI)



Typiske aminobeskyttende grupper er av den type som er velkjent innen den organiske kjemi, og de kan brukes på vanlig måte. Se f.eks. "Protective Groups in Organic Chemistry", Red. J.F.W. McOmie (Plenum Press 1973) eller

"Protective Groups in Organic Synthesis" av T.W. Greene (John Wiley & Sons 1981). Aminobeskyttende grupper innbefatter således f.eks. tertiært butyl, silyl, f.eks. trimetylsilyl, arakylgrupper og acylgrupper. Fjerning av slike grupper kan utføres på vanlig kjent måte.

5 Reaksjonen vil vanligvis bli utført i nærvær av en palladiumkatalysator, f.eks. palladium eller palladiumoksyd på trekull eller et palladiumsalt eller -kompleks. Palladiumsalter som kan brukes som katalysatorer innbefatter salter av organiske syrer som acetater eller salter av uorganiske syrer, f.eks. klorider eller bromider. Palladiumkomplekser innbefatter f.eks. litiumtetraklorpalladat og
10 null-valente komplekser f.eks. bis(dibenzylidenacetone)palladium og tetrakis(tri-fenylfosfin)palladium. Palladiumacetat er en foretrukket katalysator.

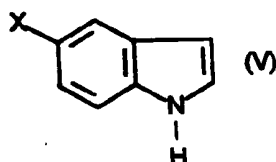
 Eventuelt kan reaksjonen utføres i nærvær av en base, f.eks. en tertiær nitrogenholdig base som trietylamin eller tri-n-butylamin, alkalimetallkarbonater, f.eks. natriumkarbonat, et alkalimetallhydrogenkarbonat, f.eks. natrium-
15 hydrogenkarbonat, eller et alkalimetallacetat som kaliumacetat, eventuelt sammen med en faseovergangskatalysator, f.eks. tetrabutylammoniumklorid.

 Reaksjonen kan eventuelt også utføres i nærvær av et fosfin, f.eks. et triarylfosfin som trifenyلفosfin eller tri-o-tolyلفosfin eller et fosfinert polystyren eller bidentat ligand, f.eks. difenyلفosfin-(CH₂)_x-difenyلفosfin, hvor x er enten 2, 3 eller 4.
20 Et fosfin bør være tilstede når fremgangsmåten blir gjennomført med en forbindelse med formel (III) hvor X er et bromatom.

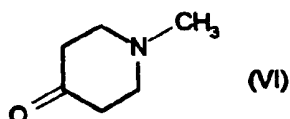
 Reaksjonen kan utføres i nærvær eller fravær av et løse-middel. Man kan f.eks. bruke et vannfritt eller vandig medium inneholdende én eller flere løse-midler. Egnete løsemidler innbefatter nitriler, f.eks. acetonitril, alkoholer, f.eks.
25 metanol, amider, f.eks. dimetylformamid eller dimetylacetamid, 1-metyl-2-pyrrolidon eller heksametyلفosforamid eller vann. Reaksjonstemperaturen kan hensiktsmessig ligge i området fra 25 - 200°C, fortrinnsvis fra 75 til 150°C, f.eks. mellom 80 og 110°C.

 Enkelte forbindelser med formel (III) er kjente og deres fremstilling er
30 beskrevet i GB 2208646.

 Således kan f.eks. forbindelser med formel (III) fremstilles ved å kondensere en forbindelse med formel (V)

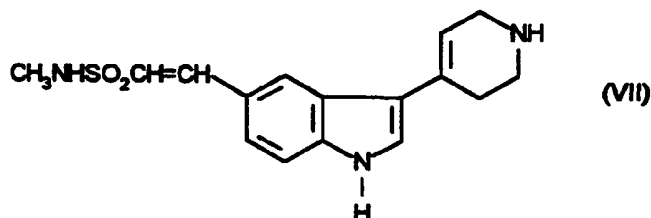


med et piperidon med formel (VI)



i et egnet reaksjonsmedium i nærvær av en syre eller en base, hensiktsmessig ved temperaturer mellom 0 og 120°C. Forbindelser med formel (III), hvor R¹ og R² tilsammen danner en dobbeltbinding, blir fortrinnsvis fremstilt i nærvær av en base som kaliumhydroksyd ved en forhøyet temperatur, f.eks. ved kokepunktet for reaksjonsblandingen. I motsetning til dette, blir forbindelser med formel (III) hvor R¹ er en hydroksoy-gruppe og R² er hydrogen, fortrinnsvis fremstilt i nærvær av en base som kaliumhydroksyd ved romtemperatur. Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres i et egnet løsemiddel, f.eks. en alkohol som metanol eller etanol.

Alternativt kan forbindelsen med formel (II) fremstilles ved at man metylerer en forbindelse med formel (VII)



ved hjelp av vanlig kjent teknikk.

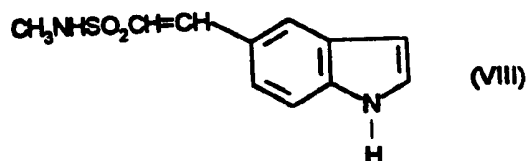
Således kan forbindelsen med formel (II) fremstilles ved å metylere forbindelsen med formel (VII) ved en reduktiv aminering ved å bruke vandig formaldehyd og natriumborhydrid i et egnet løsemiddel som metanol, eller ved å bruke vandig formaldehyd og maursyre ved 100°C (Eschweiler-Clarke-betingelser).

Alternativt kan reaksjonen utføres ved hjelp av et egnet metyleringsmiddel som et metallhalogenid, metyltosylat eller dimetylsulfat. Metyleringen kan hensiktsmessig utføres i et inert organisk løsemiddel som et amid, f.eks. dimetylformamid, en eter som f.eks. tetrahydrofuran, en alkohol, f.eks. metanol, eller industrielle metylerte løsemidler eller et nitril, f.eks. acetonitril, fortrinnsvis i nærvær av en base. Egnete baser innbefatter f.eks. alkalimetallkarbonater som

natriumkarbonat eller alkalimetallhydrogenkarbonater som natrium- eller kaliumhydrogenkarbonat. Metyleringsreaksjonen blir fortrinnsvis utført ved temperaturer mellom 25 og 100°C.

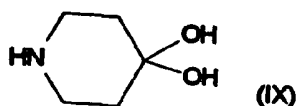
Forbindelsen med formel (VII) kan fremstilles ved at man reagerer

5 forbindelsen med formel (VIII)



10

med forbindelsen med formel (IX)

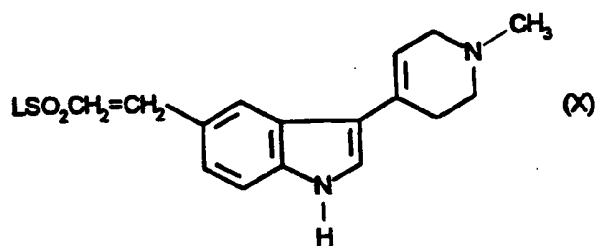


15

ved passende betingelser slik det er beskrevet ovenfor for fremstillingen av forbindelser med formel (III) fra forbindelser med formel (V) og (VI).

Alternativt kan forbindelsen med formel (II) fremstilles ved å kondensere en forbindelse med formel (X)

20



25

hvor L er en egnet avspaltende gruppe, med metylamin. Egnete avspaltende grupper innbefatter f.eks. halogenatomer som klor og aryloksygrupper som fenoksy.

30

Kondenseringen kan utføres i et egnet reaksjonsmedium, f.eks. et amid som dimetylformamid, en eter som tetrahydrofuran, et nitril som acetonitril, et halogenalkan som diklor-metan eller blandinger av slike, eventuelt i nærvær av en organisk base som pyridin eller trietylamin, eller en uorganisk base som kalsiumkarbonat eller natriumbikarbonat. Reaksjonen kan hensiktsmessig utføres ved temperaturer mellom -70 og 150°C.

Forbindelser med formel (X) kan fremstilles ved at man reagerer en forbindelse med formel (III) hvor R^1 og R^2 til-sammen danner en dobbeltbinding, med en forbindelse med formel (XI)

5

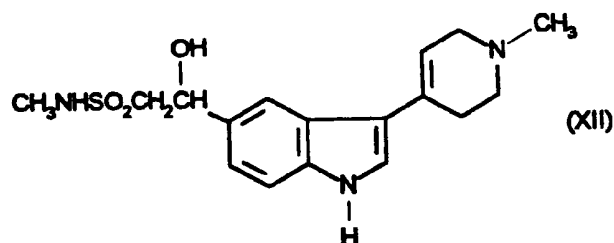


hvor Y er en avspaltende gruppe, L er som definert ovenfor eller en gruppe som er utsatt for erstatning ved hjelp av en avspaltende gruppe L, f.eks. en hydroksygruppe, ved at man bruker passende betingelser slik det er beskrevet ovenfor for fremstilling av en forbindelse med formel (II) fra forbindelser med formlene (III) og IV).

Således kan f.eks. en forbindelse med formel (X) fremstilles ved at man reagerer en forbindelse med formel (III) hvor R^1 og R^2 tilsammen danner en dobbeltbinding, med en forbindelse med formel (XI) hvor Y er en hydroksygruppe, fulgt av en reaksjon med et halogeneringsmiddel som PCl_5 eller SOCl_2 ved hjelp av vanlig kjent teknikk.

Alternativt kan forbindelsen med formel (II) fremstilles ved at man dehydrerer forbindelsen med formel (XII)

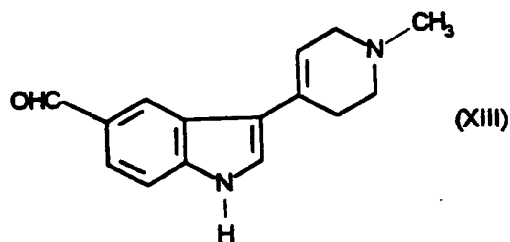
20



25 i nærvær av en syre eller base.

Forbindelsen med formel (XII) kan fremstilles ved at man reagerer en forbindelse med formel (XIII)

30



med en forbindelse med formel (XIV)



5 i nærvær av en sterk base, f.eks. n-butyl-litium.

Forbindelsen med formel (XIII) kan fremstilles ved at man reagerer en forbindelse med formel (III) hvor R^1 og R^2 til-sammen danner en dobbeltbinding, med en forbindelse med formel (XV)

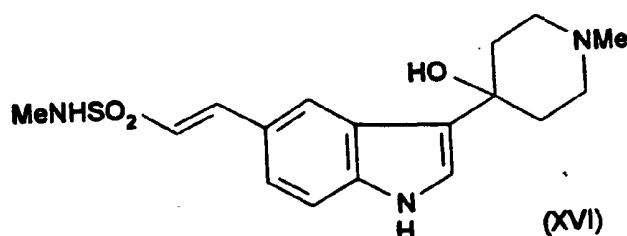


i nærvær av en alkyl-litiumreagens.

Alternativt kan forbindelsen med formel (II) fremstilles ved at man reagerer forbindelsen med formel (VIII) med forbindelsen med formel (VI) ved å bruke
15 passende betingelser slik det er beskrevet ovenfor for fremstillingen av forbindelser med formel (III) fra forbindelser med formel (V) og (VI).

Alternativt kan forbindelsen med formel (II) fremstilles ved at man dehydrerer forbindelsen med formel (XVI)

20



25 for eksempel i nærvær av en syre eller base som kalium-hydroksyd.

Forbindelsen med formel (XVI) kan fremstilles ved at man reagerer forbindelsen med formel (VIII) med forbindelsen med formel (VI) ved å bruke passende betingelser slik det er beskrevet ovenfor for fremstillingen av forbindelsen med formel (III) hvor R^1 er en hydroksygruppe og R^2 er hydrogen, fra forbindelser med
30 formel (V) og (VI).

Hvis det er ønskelig å isolere forbindelsen med formel (I) som et fysiologisk akseptabelt salt, kan dette utføres på vanlig kjent måte, f.eks. ved behandling med en passende syre i et egnet løsemiddel. Solvater av forbindelser med formel (I) kan hensiktsmessig fremstilles ved utkrystallisering eller omkrystallisering fra et
35 passende løsemiddel.

Oppfinnelsen vil nå bli ytterligere illustrert i de følgende eksempler.
Alle temperaturer er i °C. IMS betyr industriell metylert alkohol. DMF betyr N-N-dimetylformamid.

5 **Mellomprodukt 1**

5-Brom-3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol

Fremgangsmåte A

En blanding av 1 kg 5-bromindol, 692 ml 1-metyl-4-piperidon og 30,6 g
10 kaliumhydroksyd i 6 l IMS ble kokt under tilbakeløp og i en nitrogenatmosfære i 18 timer. Suspensjonen ble avkjølt til mellom 5 og 10°C, eldet i 15 min. og så filtrert. Filterkaken ble vasket med 300 ml metanol, fulgt av 800 ml vann og så tørket i vakuum ved 50°C. Produktet var 1,40 kg som et hvitt, fast stoff, 94% av den teoretiske mengde.

15 NMR: - 2,31 δ (3H)s; 2,54 δ (2H+DMSO-d₅) m; 2,61 δ (2H) m; 3,08 δ (2H) m; 6,12 δ (1H) m; 7,27 δ (1H) d av d, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz; 7,40 δ (1H) d, J = 8,5 Hz; 7,50 δ (1H) s; 7,98 δ (1H) d, J = 1,9 Hz, 11,4 δ (1H) bred s.

Fremgangsmåte B

20 En blanding av 5,0 g 5-bromindol, 5,72 g 4-dihydroksy-1-metyl-piperidin-hydroklorid og 2,28 g kaliumhydroksyd i 45 ml propanol ble kokt under tilbakeløp og under nitrogen i 5 timer. Suspensjonen ble avkjølt til romtemperatur og filtrert. Filterkaken ble vasket med 2 x 5 ml 1-propanol, fulgt av 2 x 10 ml vann og så tørket i vakuum ved 50°C over natten. Produktet ble oppnådd som 5,7 g av et
25 hvitt, fast stoff (76% av det teoretiske).

NMR: - 2,32 δ (3H) s; 2,54 δ (2H+ DMSO-d₅) m; 2,61 δ (2H) m;
3,08 δ (2H) m; 6,11 δ (1H) m; 7,27 δ (1H) d av d, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz; 7,40 δ (1H) d, J = 8,5 Hz, 7,49 δ (1H) s; 7,96 δ (1H) d, J = 1,9 Hz, 11,4 δ (1H) bred s.

30 **Mellomprodukt 2**

5-Brom-3-(4-hydroksy-1-metyl-4-piperidinyl)-1H-indol

En blanding av 490 g 5-bromindol, 339 ml 1-metyl-4-piperidon og 15 g kaliumhydroksyd i 3 l IMS ble rørt under nitrogen ved romtemperatur i 24 timer. Blandingen ble avkjølt til 7°C og så filtrert. Filterkaken ble vasket med 300 ml

etanol, fulgt av 800 ml vann, noe som ga et hvitt pulver som ble tørket i vakuum ved 50°C i 24 timer (563,8 g, 73% av teoretisk).

NMR: - 1,89 δ (2H) m; 2,03 δ (2H) m; 2,24 δ (3H) s; 2,55 δ (skjult av DMSO- d_5) m; 4,70 δ (1H) s; 7,19 δ (1H) d av d, J = 8,7 Hz, 2,0 Hz; 7,24 δ (1H) d, J = 2,3 Hz, 7,35 δ (1H) d, J = 8,7 Hz; 7,98 δ (1H) d, J = 2,0 Hz; 11,08 δ (1H) bred s.

Mellomprodukt 3

(E)-N-metyl-2-(1H-indol-5-yl)etensulfonamid

En blanding av 45 g N-metyletensulfonamid, 60 g 5-brom-indol, 0,9 g palladiumacetat, 18,6 g tri-*o*-tolylfosfin og 90 ml trietylamin i 300 ml isopropanol ble holdt på 85°C under nitrogen i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, filtrert, hvoretter filterkaken ble vasket i 30 ml isopropanol.

Samlede vaskeløsninger og filtrater ble konsentrert i vakuum til 160 g av et gulbrunt, fast stoff. Dette ble så rensset ved kolonnekromatografi på silikagel.

Elueringen ble startet med etylacetat/cykloheksan (1:1), fulgt av etylacetat, og dette ga 26,4 g produkt (36% av det teoretiske) som et gult pulver.

NMR: - 2,55 δ (3H) d, J = 4,9 Hz; 6,51 δ (1H) m; 6,97 δ (1H) d, J = 15,5 Hz; 7,00 δ (1H) m; 7,43 δ (1H) d, J = 15,5 Hz; 7,42 δ (1H) d, J = 2,8 Hz; 7,45 δ (1H) d, J = 8,6 Hz; 7,49 δ (1H) d av d, J = 8,6, 1,5 Hz; 7,90 δ (1H) s; 11,35 δ (1H) bred s.

Mellomprodukt 4

(E)-N-metyl-2[3-(4-hydroksy-1-metyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-yl]etensulfonamid

En blanding av 2,0 g (E)-N-metyl-2-(1H-indol-5-yl)eten-sulfonamid, 1,62 g 1-metyl-4-piperidon og 0,7 g kaliumhydroksyd i 20 ml IMS ble rørt ved romtemperatur i 22 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble rensset ved kolonnekromatografi på silikagel. Eluering med diklormetan/etanol/ ammoniakk (25:10:1) ga en olje som stivnet ved henstand til et brunt, fast stoff. Behandling med eter ga produktet som et hvitt pulver (1,85 g, 64% av det teoretiske). NMR: - 1,94 δ (2H) m; 2,10 δ (2H) m; 2,24 δ (3H) s; 2,46 δ (2H) m; 2,55 δ (2H+ DMSO- d_5) m; 4,69 δ (1H) bred s; 6,93 δ (1H) d, J = 15,4 Hz; 7,00 δ (1H) bred s; 7,25 δ (1H) d, J = 1,7 Hz; 7,42 δ (1H) d, J = 8,5 Hz; 7,45 δ (1H) d, J = 15,4 Hz; 7,49 δ (1H) d av d, J = 8,51, 1,7 Hz; 11,12 δ (1H) bred s.

Eksempel 1**(E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid**

En blanding av 460 g N-metyletensulfonamid, 1 kg av mellomprodukt 1, 15,4 g palladiumacetat, 315 g tri-*o*-tolylfosfin, 960 ml trietylamin og 400 g celitt i 5 l DMF ble holdt på mellom 100 og 108°C under nitrogen i 2,5 time. Suspensjonen ble avkjølt til 5°C, filtrert, hvoretter filterkaken ble vasket med 2 l DMF. 3,7 l av filtratet ble utrørt med 250 ml vann og 3 l cykloheksan i 10 minutter. Fasene ble skilt, og DMF-laget ble igjen ekstrahert med 1 x 3 l og 1 x 1,5 l cykloheksan. DMF-løsningen ble så oppvarmet til 90°C og tilsatt 2 l vann i løpet av 40 minutter. Blandingen ble avkjølt til 10°C i løpet av 3 timer og så eldet ved 5°C i 14 timer. Det faste produkt ble frafiltrert, vasket med kald (10°C) DMF/vann (2:1) (2 x 500 ml) og tørket i vakuum ved 50°C i 18 timer, hvilket ga et gult pulver. (323,2 g, 60% av det teoretiske).

NMR: -2,33δ (3H) s; 2,55 δ m; 2,57 δ bred s; 2,60 δ m (7H + DMSO-d₅); 3,10 δ (2H) m; 6,30 δ (1H) m; 7,00 δ (1H) bred resonans; 7,05 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,45 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 7,47 δ (1H) bred s; 7,51 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,54 δ (1H) d av d, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz; 8,17 δ (1H) bred s; 11,38 δ (1H) bred s.

Eksempel 2**(E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid**

En blanding av 460 g N-metyletensulfonamid, 1 kg Mellomprodukt 1, 15,4 g palladiumacetat, 315 g tri-*o*-tolylfosfin, 960 ml trietylamin og 400 g celitt i 5 l DMF ble holdt på mellom 100 og 108°C under nitrogen i 2,5 time. Suspensjonen ble avkjølt til 5°C, filtrert, hvoretter filterkaken ble vasket med 2 l DMF. 2,5 l vann ble dråpevis tilsatt en 4° kald porsjon på 3,7 l av filtratet. Suspensjonen ble avkjølt til 5°C, eldet i 45 minutter og så filtrert. Filterkaken ble så vasket med 1 l kald DMF/vann (7:1), fulgt av 1 l kald IMS. Resten ble utrørt i 2,76 l etylacetat ved romtemperatur i 1 time og så filtrert. Filterkaken ble vasket med 500 ml etylacetat, og det faste produkt ble tørket over natten under vakuum ved 45°C (394,6 g, 69,3% av det teoretiske).

NMR:- 2,32 δ (3H) s; 2,55 δ m; 2,56 δ d (J = 4,8 Hz); 2,60 δ m (7H + DMSO- d_6); 3,09 δ (2H) m; 6,29 δ (1H) m; 6,99 δ (1H) q, J = 4,8 Hz; 7,04 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,44 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 7,46 δ (1H) bred s; 7,51 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,54 δ (1H) d av d, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz; 8,17 δ (1H) bred s; 11,38 δ (1H) bred s.

Eksempel 3

(E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid

En blanding av 15,74 g N-metyletensulfonamid, 30,02 g av Mellomprodukt 1, 2,08 g palladiumacetat, 7,21 g tri-*o*-tolyl-fosfin og 28,7 ml trietylamin i 90 ml DMF ble holdt på 110-115°C i 4 timer. Blandingen ble så filtrert mens den var varm gjennom hyflo. Filtratet ble avkjølt til 0-5°C, og 300 ml isvann ble tilsatt i løpet av 30 minutter. Blandingen ble rørt ved 0-5°C i 1 1/4 time og så eldet ved 5°C over natten. Det resulterende faste produkt ble frafiltrert, vasket med 90 ml vann og så sugd tørr i 20 minutter. Det gule, faste produkt ble utrørt i 120 ml etylacetat ved romtemperatur i 3 timer. Det ble så frafiltrert, vasket med 30 ml etylacetat og tørket under vakuum ved 55°C over natten (28,06 g, 82% av det teoretiske).

NMR:- 2,31 δ (3H) s; 2,55 δ m; 2,56 δ d (J = 4,8 Hz); 2,60 δ m (7H + DMSO- d_6); 3,08 δ (2H) m; 6,28 δ (1H) m; 6,98 δ (1H) q, J = 4,8 Hz; 7,03 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,43 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 7,45 δ (1H) d, J = 1,9 Hz; 7,49 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,52 δ (1H) d av d, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz; 8,16 δ (1H) bred s; 11,38 δ (1H) bred s.

Eksempel 4

(E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid-hydroklorid

En blanding av 320 g N-metyletensulfonamid, 700 g av Mellomprodukt 1, 10,5 g palladiumacetat, 140 g tri-*o*-tolyl-fosfin, 670 ml trietylamin og 280 g celitt i 3,5 l DMF ble holdt ved 85°C i 4 timer. Blandingen ble filtrert varm, og filterkaken

ble vasket med 700 ml DMF. Filtratet ble avkjølt til 15-20°C og tilsatt dråpevis 8,4 l vann. Blandingen ble eldet ved 8°C, filtrert, hvorefter produktet ble vasket med 2,1 l vann og så tørket i vakuum over natten ved 40°C. Råproduktet ble utrørt i 2,8 l etylacetat ved 21°C i 3 timer. Suspensjonen ble så frafiltrert og vasket med 700 ml etylacetat. Den våte filterkaken ble suspendert i 2,1 l DMF, avkjølt til 15°C og tilsatt 210 ml konsentrert saltsyre i løpet av 30 minutter ved en temperatur <25°C. 1,4 l etylacetat ble så dråpevis tilsatt i løpet av 1/2 time. Etter ytterligere 1/2 time, tilsatte man 5,6 l etylacetat i løpet av 1 time. Produktet ble frafiltrert, vasket med 1,4 l etylacetat fulgt av 700 ml 2-propan-1-ol og tørket i vakuum ved 45°C over natten. (791,5 g, 89,5% av det teoretiske).

NMR: - 2,55 δ (3H) d, J = 5,0 Hz; 2,82 δ (2H) bred m; 2,89 δ (3H) s; 3,30 δ (1H) bred m; 3,58 δ (1H) bred m; 3,79 δ (1H) bred m; 3,98 δ (1H) bred m; 6,34 δ (1H) m; 7,05 δ (1H) q, J = 5,0 Hz; 7,07 δ (1H) d, J = 15,4 Hz; 7,47 δ (1H) d, J = 8,5 Hz; 7,50 δ (1H) d, J = 15,4 Hz; 7,58 δ (1H) d av d, J = 8,5 Hz, 1,3 Hz; 7,62 δ (1H) d, J = 2,6 Hz; 8,22 δ (1H) bred s; 10,7 δ (1H) bred resonans; 11,68 δ (1H) bred s.

Eksempel 5

(E)-N-metyl-2- [3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid

En rørt blanding av 30,08 g Mellomprodukt 2, 14,84 g N-metyletensulfonamid, 1,97 g palladiumacetat, 6,81 g tri- α -tolylfosfin og 27 ml trietylamin i 90 ml DMF ble holdt på 110-115°C i 4 timer. Den varme (90°C) blandingen ble filtrert, og resten ble vasket med 30 ml DMF. 300 ml vann ble dråpevis tilsatt filtratet som så ble avkjølt til 5°C og eldet i 30 minutter. Suspensjonen ble filtrert, vasket med 3x30 ml vann og sugd tørr i 1,5 time. Den fuktige filterkaken ble utrørt i 120 ml etylacetat i 3 timer, filtrert, hvorefter resten ble vasket med 30 ml etylacetat.

Produktet ble tørket i vakuum ved 55°C i 18 timer (27,52 g, 85% av det teoretiske)

NMR: - 2,31 δ (3H) s; 2,55 δ m; 2,56 δ d, J = 4,8 Hz; 2,60 δ m, (7H + DMSO- d_5); 3,08 δ (2H) m; 6,28 δ (1H) m; 6,98 δ (1H) q, J = 4,8 Hz; 7,03 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,43 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 7,45 δ (1H) d, J = 1,9 Hz; 7,50 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,53 δ (1H) d av d, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz; 8,16 δ (1H) bred s; 11,39 δ (1H) bred s.

Eksempel 6**(E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid**

En blanding av 11,5 g N-metyletensulfonamid, 250 g av Mellomprodukt 1, 3,85 g palladiumacetat, 77,5 g tri-*o*-tolyl-fosfin, 240 ml trietylamin og 100 g celitt i 1,25 l DMF ble holdt på mellom 100 og 110°C under nitrogen i 2 timer. Suspensjonen ble så avkjølt til 20°C, filtrert, hvoretter filter-kaken ble vasket med 500 ml DMF. De samlede vaskeløsninger og filtratet ble rørt i 125 ml vann og 1,5 l cykloheksan. Fasene ble skilt, og DMF-laget ble igjen ekstrahert med 1,5 l og deretter med 0,75 l cykloheksan. DMF-løsningen ble så behandlet med 125 ml trietylamin. 1,0 l vann ble tilsatt ved temperaturer $\leq 35^{\circ}\text{C}$ i løpet av 20 minutter. Suspensjonen ble avkjølt til 5°C i løpet av 1/2 time og så eldet i 1,5 time. Det faste produkt ble frafiltrert, vasket med DMF/vann (2:1) (2x250 ml), etterfulgt av 125 ml vann, deretter tørket i vakuum ved 50°C i 18 timer, hvilket ga et gult pulver (194,3 g, 69% av det teoretiske).

NMR: - 2,33 δ (3H) s; 2,5 δ m, 2,56 δ bred s, 2,61 δ m (7H + DMSO- d_6); 3,10 δ (2H) m; 6,30 δ (1H) m; 7,08 δ (1H) bred resonans, 7,04 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,44 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 7,46 δ (1H) s, 7,47 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,54 δ (1H) d av d, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz; 8,18 δ (1H) bred s; 11,4 δ (1H) bred s.

Eksempel 7**(E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid**

En løsning av 100 g av Mellomprodukt 1 og 46 g N-metyl-etensulfonamid i 300 ml DMF og 70 ml 5 N saltsyre ble i løpet av 3/4 time tilsatt en rørt blanding av 31,3 g tri-*o*-tolyl-fosfin, 1,54 g palladiumacetat, 40 g celitt og 144 ml tri-etylamin i 200 ml DMF ved 100°C under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble rørt i ytterligere 4 timer ved 100°C, avkjølt ved romtemperatur, filtrert, hvoretter filterkaken ble vasket med 2 x 100 ml DMF. De samlede vaskeløsninger og filtratet ble rørt med 50 ml vann og 600 ml cykloheksan. Fasene ble skilt, og DMF-laget ble igjen ekstrahert først med 600 ml, og så med 300 ml cykloheksan. DMF-løsningen ble så behandlet med 48 ml trietylamin. 400 ml vann ble så tilsatt ved temperatur $\leq$

35°C i løpet av 15 minutter, suspensjonen ble så avkjølt til 5°C og eldet i 1 time. Det faste produkt ble frafiltrert, vasket med DMF og vann, (2:1) (2 x 100 ml) og tørket i vakuum over natten ved 50°C, noe som ga 76.9 g av et gult pulver (68% av det teoretiske).

- 5 NMR:- 2,32 δ (3H) s; 2,55 δ m, 2,56 δ d (J = 4,8 Hz), 2,60 δ m (7H = DMSO- d_5); 3,09 δ (2H) m; 6,28 δ (1H) m; 6,98 δ (1H) q; J = 4,8 Hz; 7,03 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,43 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 7,45 δ (1H) s, 7,47 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,53 δ (1H) d av d, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz; 8,17 δ (1H) bred s; 11,4 δ (1H) bred s.

10

Eksempel 8

(E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid

- 15 En blanding av 43,08 g N-metyletensulfonamid, 100 g Mellomprodukt 2, 1,45 g palladiumacetat, 29,5g tri-o-tolyl-fosfin, 90 ml trietylamin og 40 g celitt i 500 ml DMF ble holdt på mellom 100 og 110°C under nitrogen i 4 timer. Suspensjonen ble avkjølt til 20°C, filtrert, hvoretter filterkaken ble vasket med 200 ml DMF. De samlede vaskeløsninger og filtratet ble rørt sammen med 50 ml vann og
- 20 600 ml cykloheksan. Fasene ble skilt, og DMF-laget ble igjen ekstrahert først med 600 ml, så med 300 ml cykloheksan. DMF-løsningen ble så behandlet med 45 ml trietylamin. 400 ml vann ble til-satt ved temperaturer $\leq 35^\circ\text{C}$ i løpet av 15 min., suspensjonen ble så avkjølt til 5°C i løpet av 1,5 time og deretter eldet i 1 time. Det faste stoff ble frafiltrert, vasket med 2 x 100 ml av en (2:1) blanding av DMF
- 25 og vann, fulgt av 50 ml vann, så tørket i vakuum ved 50°C i 18 timer, hvilket ga 76.7 g av et gult pulver (76% av det teoretiske).
- 30 NMR:- 2,33 δ (3H) s; 2,55 δ m, 2,57 δ s, 2,62 δ m, (7H + DMSO - d_5); 3,10 δ (2H) m; 6,30 δ (1H) m; 7,0 δ (1H) bred resonans, 7,05 δ (1H) d, J = 15,7; 7,44 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 7,46 δ (1H) s; 7,48 δ (1H) d, J = 15,7 Hz; 7,55 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 8,18 δ (1H) bred s; 11,4 δ (1H) bred s.

Eksempel 9**(E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid**

En blanding av 3,93 g av Mellomprodukt 3, 3,42 g 1-metyl-4-piperidon og
5 1,41 g kaliumhydroksyd i 35 ml IMS ble kokt under tilbakeløp i 17 timer. Suspen-
sjonen ble så avkjølt til romtemperatur og filtrert. Filterkaken ble vasket med 5 ml
IMS, fulgt av 10 ml vann og igjen av 5 ml IMS, hvorefter den ble tørket i vakuum.
Råproduktet ble behandlet med 30 ml vann, filtrert, hvorefter filterkaken ble vasket
med 10 ml vann og så tørket i vakuum ved 50°C, hvilket ga 2,30 g av et blekt, gult
10 fast stoff (42% av det teoretiske).

NMR: - 2,35 δ (3H) s; 2,57 δ (2H + DMSO-d₅) m; 2,60 δ (3H) s;
2,64 δ (2H) m; 3,12 δ (2H) m; 6,32 δ (1H) m; 7,07 δ (1H) d,
J = 15,7 Hz; 7,47 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 7,49 δ (1H) s, 7,53 δ (1H) d, J = 15,7 Hz;
7,56 δ (1H) d av d, J = 8,4, 1,6 Hz; 8,20 δ (1H) s.

15

Eksempel 10**(E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]eten-sulfonamid**

En blanding av 1,0 g av Mellomprodukt 4 og 90 mg kaliumhydroksyd i 15 ml
20 IMS ble kokt under tilbakeløp i 20 timer. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur,
og det resulterende gule bunnfallet ble frafiltrert. Det ble så vasket med 3 x 5 ml
vann, fulgt av 2 x 2 ml IMS, hvorefter det ble tørket i vakuum og man fikk 0,16 g av
et gult pulver (17% av det teoretiske).

NMR: - 2,35 δ (3H) s; 2,57 δ (2H + DMSO-d₅) m; 2,59 δ (3H) s;
25 2,64 δ (2H) m; 3,12 δ (2H) m; 6,22 δ (1H) m; 7,02 δ (1H) bred resonans; 7,07 δ
(1H) d, J = 15,7 Hz; 7,47 δ (1H) d, J = 8,4 Hz; 7,49 δ (1H) s; 7,50 δ (1H) d, J =
15,7 Hz; 7,57 δ (1H) d av d, J = 8,4, 1,6 Hz; 8,20 δ (1H) s.

Eksempel 11**30 N-metyl-3-(1-metyl-4-piperidinyl)-1H-indol-5-etansulfonamid hydroklorid**

En blanding av 10 kg (E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-
pyridinyl)-1H-indol-5-yl]etensulfonamid og 10 kg 10% palladiumoksyd på trekull
(50% fuktig pasta tilsatt i 2 porsjoner) i 50 l DMF og 20 l vann og 15 l 2N saltsyre,

ble hydrogenert ved atmosfærisk trykk i løpet av 18,5 time. Katalysatoren ble så frafiltrert. Filterkaken ble vasket med 20 l vann. Filtratet ble så konsentrert i vakuum til ca. 30 l og avkjølt til 20°C. 70 l etylacetat ble tilsatt i løpet av 1 time, og den resulterende suspensjonen ble avkjølt til 5°C og eldet i 30 minutter. Produktet ble frafiltrert, vasket med 20 l etylacetat og så tørket i vakuum ved 40-50°C over natten, hvilket ga 9,34 kg produkt (81,6% av det teoretiske). 2 kg av produktet ble avkrystallisert fra 6 l varmt vann, og man fikk fremstilt 1,40 kg hvite krystaller (70% av det teoretiske).

NMR:- 2,1 δ (4H) m; 2,64 δ (3H) d, J = 4,9 Hz; 2,78 δ (3H) s;

3,04 δ m; 3,11 δ bred m, (5H); 3,33 δ (2H) m; 3,47 δ (2H) m; 7,02 δ (2H) m; 7,14 δ (1H) bred s; 7,31 δ (1H) d, J = 8,2 Hz; 7,60 δ (1H) bred s; 10,75 δ (1H) bred resonans; 10,9 δ (1H) bred s.

Eksempel 12

N-Metyl-3-(1-metyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-etansulfonamid hydroklorid

En blanding 500 g (E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]etansulfonamid hydroklorid og 10% palladiumoksyd på trekull (50% fuktig pasta, 700 g tilsatt i tre porsjoner) i 3 l DMF, 3 l vann og 1,5 l metanol ble hydrogenert ved atmosfærisk trykk i løpet av 24 timer. Suspensjonen ble filtrert, og filterkaken ble så vasket med 500 ml vann. Filtratet ble så konsentrert til ca. 2 l ved destillasjon i vakuum. 5 l etylacetat ble tilsatt i løpet av 10 minutter, og blandingen ble avkjølt til 5°C. Produktet ble frafiltrert, vasket med 1 l etylacetat og tørket i vakuum ved 45°C over natten (453 g, 90,1% av det teoretiske). Omkrystallisering fra 1,36 l varmt vann, ga 324,0 g av hvite krystaller (71,2% av det teoretiske). NMR:- 2,1 δ (4H) m; 2,64 δ (3H) d, J = 4,9 Hz; 2,79 δ (3H) s; 3,04 δ m; 3,11 δ bred m, (5H); 3,33 δ (2H) m; 3,47 δ (2H) m; 7,02 δ (2H) m; 7,14 δ (1H) bred s; 7,31 δ (1H) d; J = 8,2 Hz; 7,60 δ (1H) bred s; 10,65 δ (1H) bred resonans; 10,9 δ (1H) bred s.

Eksempel 13

N-Metyl-3-(1-metyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-etansulfonamid hydroklorid

En løsning av 25 g (E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]etansulfonamid i 244,5 ml vann inneholdende 5,5 ml metansulfonsyre, ble hydrogenert ved atmosfærisk trykk over 25 g 10% palladiumoksyd på

trekull (50% fuktig pasta, tilsatt i 2 porsjoner). Etter 18 timer, var hydrogen-opptaket stoppet opp, og katalysatoren ble frafiltrert. Filtratet ble fordampet i vakuum til ca. 50 ml og så tilsatt 10 ml konsentrert saltsyre. Fordampningen ble så fort-satt og mesteparten av vannet ble fjernet ved azeotropisk destillasjon med

5 3 x 100 ml IMS. Den resulterende suspensjon på ca. 100 ml ble eldet ved 5°C i 1,5 time, filtrert, hvorefter resten ble vasket med 2 x 100 ml diisopropyleter. Man fikk fremstilt 18,5 g av et blekt, gult, fast stoff (66% av det teoretiske), og dette ble tørket i vakuum ved 55°C i 20 timer. Omkrystallisering av 15 g av produktet fra vann, ga 13,2 g av hvite krystaller (88% av det teoretiske).

10 NMR:-2,1 δ (4H) m; 2,64 δ (3H) d, J = 4,9 Hz; 2,79 δ (3H) s; 3,04 δ m; 3,11 δ bred m, (5H); 3,33 δ (2H) m; 3,47 δ (2H) m; 7,0 (2H) m; 7,13 (1H) bred s; 7,31 δ (1H) d, J = 8,2 Hz; 7,60 δ (1H) bred s; 10,6 δ (1H) bred resonans; 10,9 δ (1H) bred s.

15 Eksempel 14

N-metyl-3-(1-metyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-etansulfonamid hydroklorid.

En blanding av 10 kg (E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridiny)-1H-indol-5-yl]etansulfonamid og 10 kg 10% palladiumoksyd på trekull (50% fuktig pasta, tilsatt i 2 por-sjoner) i 50 l DMF, 35 l vann og 15,75 l 2N

20 saltsyre, ble hydrogenert ved atmosfærisk trykk i løpet av 20,5 time. Katalysatoren ble så frafiltrert. Filterkaken ble deretter vasket med 40 l vann. Filtratet ble konsentrert i vakuum til ca. 30 l og så avkjølt til 18°C. 70 l etylacetat ble tilsatt i løpet av 1 time, og den resulterende suspensjonen ble avkjølt til 5°C og eldet i 1 time. Produktet ble frafiltrert, vasket med 20 l etylacetat og tørket i vakuum ved

25 40-50 °C over natten, hvilket ga 8,87 kg produkt (79,0% av det teoretiske). 0,2 kg av produktet ble omkrystallisert fra 1 l av en 4:1 blanding av varm IMS og vann, og man fikk fremstilt 0,143 kg fine, hvite krystaller (71,7% av det teoretiske).

NMR:- 2,1 δ (4H) m; 2,64 δ (3H) d, J = 4,9 Hz; 2,78 δ (3H) s; 3,04 δ m, 3,11 δ bred m, (5H); 3,33 δ (2H) m; 3,47 δ (2H) m; 7,0 (2H) m; 7,13 (1H) bred s; 7,31 δ (1H) d, J = 8,2 Hz; 7,58 δ (1H) bred s; 10,5 (1H) bred resonans; 10,9 (1H) bred s.

30

Eksempel 15**N-metyl-3-(1-metyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-etansulfonamid hydroklorid.**

En blanding av 8,6 kg (E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetra-hydro-1-metyl-4-pyridiny)-1H-indol-5-yl]etansulfonamid og 2,58 kg 10% palladiumoksyd på trekull (50% fuktig pasta) i 86 l DMF og 12,3 kg 2N saltsyre ble hydrogenert ved atmosfærisk trykk i løpet av 21 timer. Katalysatoren ble så frafiltrert. Filterkaken ble vasket med 30 l av en 1:1 blanding av DMF og vann. De samlede vaske-

løsninger og filtrat ble så behandlet med 0.86 kg avfargende trekull ved 75-80°C i 2 timer. Suspensjonen ble filtrert, og resten ble vasket med 2 x 30 l DMF/vann. Filtratene fra to hydrogeneringer kunne så slås sammen for opparbeiding. De samlede løsninger ble så tilsatt 1,72 l 2 molar saltsyre og konsentrert i vakuum til ca. 52 l. 120 l etylacetat ble tilsatt, og den resulterende suspensjon ble avkjølt til 3°C og eldet i 1 time. Produktet ble fra-filtrert, vasket med 2 x 26 l etylacetat og tørket i vakuum ved 40-50°C over natten, hvilket ga 15,96 kg av den ønskede forbindelse (83% av det teoretiske). Omkrystallisering fra 206 l av en varm 7:1 blanding av IMS og vann, ga 13,02 kg av fine, hvite krystaller (84% av det teoretiske).

NMR:- 2,1 δ (4H) m; 2,64 δ (3H) d, J = 4,9 Hz; 2,78 δ (3H) s; 3,04 δ m, 3,11 δ bred m, (5H); 3,33 δ (2H) m; 3,47 δ (2H) m; 7,02 (2H) m; 7,12 (1H) bred s; 7,31 δ (1H) d, J = 8,2 Hz; 7,62 δ (1H) bred s; 10,9 δ (2H) bred resonans.

Eksempel 16**N-metyl-3-(1-metyl-4-piperidiny)-1H-indol-5-etansulfonamid hydroklorid.**

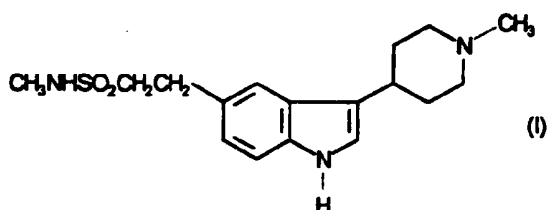
En blanding av 100 g (E)-N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetra-hydro-1-metyl-4-pyridiny)-1H-indol-5-yl]etansulfonamid og 30 g 10% palladiumoksyd på trekull (50% våt pasta) i 1 l DMF og 150 ml 2N saltsyre, ble hydrogenert ved atmosfærisk trykk i løpet av 2 døgn. Katalysatoren ble så frafiltrert. Filterkaken ble vasket med 200 ml av en 1:1 blanding av DMF og vann. De samlede vaskeløsninger og filtratet ble så behandlet med 10 g avfargende trekull ved 75-80°C i 2 timer. Suspensjonen ble filtrert, og resten ble vasket med 400 ml av en 1:1 blanding av DMF og vann, og så med 10 ml 2 molar saltsyre. Filtratet ble konsentrert i vakuum til ca. 300 ml og så avkjølt til 30°C. 700 ml etylacetat ble tilsatt i løpet av

0,5 time, og suspensjonen ble avkjølt til 0-5°C og eldet i 30 minutter. Produktet ble så vakuumfiltrert, og vasket med 150 ml etylacetat, fulgt av 2 x 150 ml IMS. Den IMS-fuktige filterkaken ble så omkrystallisert fra 1,315 l av en varm 7:1 blanding av IMS og vann, og man fikk fremstilt 60,1 g av fine, hvite krystaller (54% av det teoretiske).

NMR:- 2,1 δ (4H) m; 2,62 δ (3H) d, J = 4,9 Hz; 2,78 δ (3H) s; 3,02 δ m, 3,10 δ bred m, (5H); 3,31 δ (2H) m; 3,47 δ (2H) m; 6,98 (2H) m; 7,11 (1H) bred s; 7,29 δ (1H) d, J = 8,2 Hz; 7,58 δ (1H) bred s; 10,5 (1H) bred resonans; 10,9 (1H) bred s.

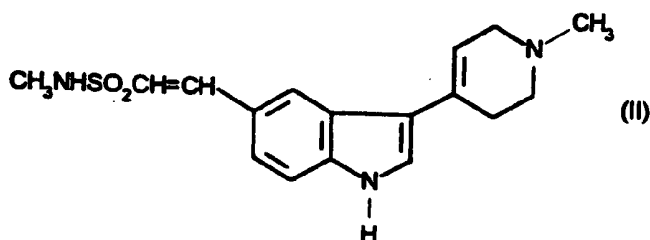
Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



eller et salt av denne, karakterisert ved at en forbindelse med formel

10 (II)



15 eller et salt av en slik forbindelse reduseres.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at reduksjonen
20 finner sted i nærvær av hydrogen og en edelmetallkatalysator.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, karakterisert ved at edelmetall-
katalysatoren er palladium, palladiumoksyd, Raney-nikkel, platina, platina-oksyd
25 eller rhodium, eventuelt båret på trekull.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, karakterisert ved at edelmetall-
katalysatoren er palladiumoksyd på trekull.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4, karakterisert ved at edelmetall-
katalysatoren er 10% palladiumoksyd på trekull.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, karakterisert ved at palladium-
ksydet tilsettes reaksjonskaret i form av en våt pasta.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at reduksjonen
finner sted i nærvær av hydrogen og en homogen katalysator.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, karakterisert ved at den
homogene katalysatoren er tris(trifenylfosfin)rhodiumklorid.

9. Fremgangsmåte ifølge ethvert av de foregående krav,
karakterisert ved at reduksjonen finner sted i et løsemiddel som
inneholder vann eller en alkohol, eter, ester eller amid eller en blanding av slike.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, karakterisert ved at løsemiddelet
er vann, metanol, etanol, dioksan, etylacetat, dimetylformamid eller blandinger
derav.

11. Fremgangsmåte ifølge ethvert av de foregående krav,
karakterisert ved at reduksjonen finner sted ved temperaturer mellom
10 og 50°C.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at reduksjonen
finner sted under betingelser for katalytisk hydrogenoverføring.

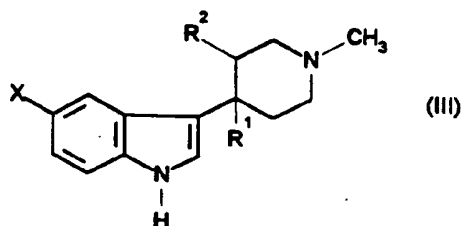
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, karakterisert ved at
reduksjonen utføres ved å bruke palladium i nærvær av en hydrogendonor.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, karakterisert ved at hydrogen-
onoren er maursyre eller et salt av denne.

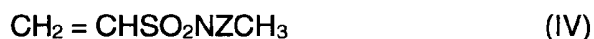
15. Forbindelse, karakterisert ved at den er N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-
tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]etensulfonamid og salter derav.

16. Fremgangsmåte for fremstilling av N-metyl-2-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-metyl-4-pyridinyl)-1H-indol-5-yl]etensulfonamid og dens salter, karakterisert ved at man:

(A) kondenserer en forbindelse med formel (III)

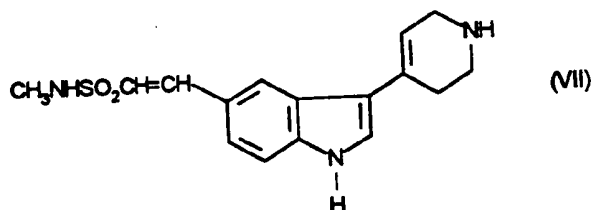


eller et salt derav, hvor R^1 er en hydroksygruppe og R^2 er hydrogen, eller R^1 og R^2 tilsammen danner en dobbeltbinding, X er et avspaltende atom som f.eks. et halogenatom, eksempelvis et bromatom, eller en avspaltende gruppe, f.eks. en triflat (CF_3SO_3)gruppe, med et N-metylvinylsulfonamid med formel (IV)

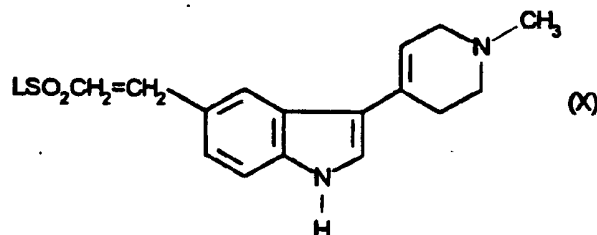


hvor Z er hydrogen eller en aminobeskyttende gruppe, og eventuelt hvis det er nødvendig og/eller ønskelig, fjerner beskyttende grupper fra det fremstilte beskyttede derivat;

(B) metylerer forbindelsen med formel (VII)

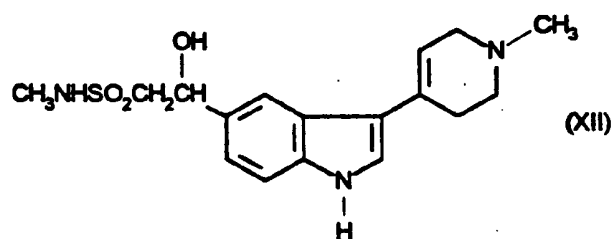


(C) kondenserer en forbindelse med formel (X)



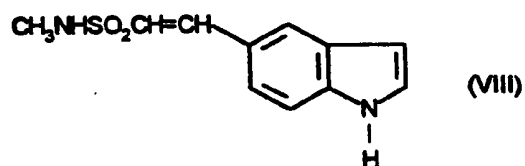
hvor L er en egnet avspaltende gruppe, med metylamin;

(D) dehydratiserer forbindelsen med formel (XII)

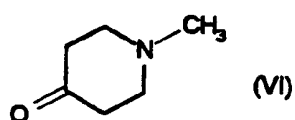


i nærvær av en syre eller base;

(E) reagerer forbindelsen med formel (VIII)



med forbindelsen med formel (VI)



eller

(F) dehydratiserer forbindelsen med formel (XVI)

