



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **174149**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 209/90

Styret for det industrielle rettsvern

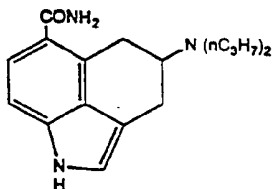
(21) Søknadsnr	910735	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	25.02.91	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	25.02.91	(30) Prioritet	26.02.90, US, 485185
(41) Alm. tilgj.	27.08.91		
(44) Utlegningsdato	13.12.93		

(71) Patentsøker	Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US
(72) Oppfinner	Thomas Joseph Kress, Greenwood, IN, US David Lee Varie, Indianapolis, IN, US
(74) Fullmektig	Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(di-n-propyl)-amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz-[cd]indolhippurat

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag
4-(di-n-propylamino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydro-benz[cd]indolhippurat med formel



og fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse, er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av et krystallinsk salt av en substituert tetrahydrobenz[cd]indol.

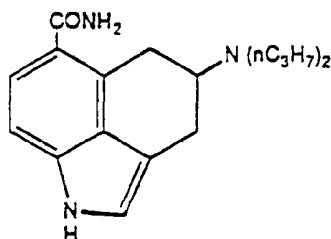
5 Flaugh i U.S.-patent nr. 4.576.959 beskriver at 6-substituert-4-dialkylaminotetrahydrobenz[c,d]indoler og deres farmasøytisk akseptable salter er sentrale serotoninagonister, nyttige for behandling av depresjon, obesity, alkoholisme, røking eller senil demens. Leander i U.S.-patent nr.
10 4.745.126 beskriver videre at visse 4-dialkylamino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indoler og deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter er nyttige for behandling av angst.

15 Det er kjent innenfor området at det er spesielt fordelaktig at en fast farmasøytisk forbindelse er krystallinsk i steden for amorf. Det er vanlig at krystallinske faste stoffer blir lettere renset, lettere karakterisert og er mere farmasøytisk elegante enn faste stoffer som er amorfe. Foreliggende
20 oppfinnelse tilveiebringer et krystallinsk syreaddisjonssalt av en spesielt foretrukket forbindelse ifølge Flaugh og Leander.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig fremgangsmåte for fremstilling av 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indolhippurat, kjennetegnet ved at man
25 kontakter 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol med hippursyre. En ytterligere utførelsesform innbefatter vesentlig (4S)- eller (4R)-4-(di-
30 n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]-indolhippurat.

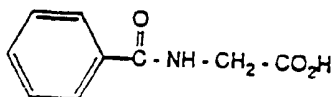
I en ytterligere utførelsesform innbefatter foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å fremstille krystallinsk hippurat ved oppløsning av indol og hippursyre i et oppløsningsmiddel og deretter krystallisering av hippuratet.
35

Alle temperaturer diskutert heri er uttrykt i °C. Betegnelsen "vesentlig" blir anvendt heri å bety at minst 95 vekt-% av det designerte materialet er tilstede. Basisforbindelsen er (±)4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydro-
 5 benz[cd]indol, som har strukturen:



(I)

Syreaddisjonssaltet fremstilt ifølge oppfinnelsen blir dannet ved kontakting av basisforbindelsen med formel I med hippursyre, også kjent som N-benzoylglycin og også kjent som benzamidoeddiksyre, som har strukturen:



(II)

Syreaddisjonssaltet er derfor 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indolhippurat. Saltet
 25 tilsvarende et en til en molart forhold av indol og hippursyre.

Hippuratsaltet ifølge forbindelsen med formel I har en spesielt fordelaktig egenskap når det gjelder krystallinitet, til forskjell fra flerfoldige andre syreaddisjonssalter med formel I som er blitt dannet. Som en krystallinsk forbindelse kan hippuratsaltet lett bli fremstilt med høy renhet ved oppløsning av basisforbindelsen (indol) i et inert oppløsningsmiddel eller blanding av inerte oppløsningsmidler, tilsetning av hippursyre og tillate det på denne måten
 35 dannede saltet å krystallisere. Oppløsningsmidlet som velges bør ha evnen til å oppløse hippursyren og indolen bør ikke reagere kjemisk med disse. Oppløsningsmidlet bør ha en lav

oppløselighet for hippurat-saltet. Oppløsningsmidlet har også fortrinnsvis et lavt toksisitetsnivå. Oppløsningsmidler inkluderer isopropylalkohl, aceton, etanol, isopropylalkohol og vannblanding, metyletylketon, butanol, tetrahydrofuran, dimetylformamid, acetonitril og en blanding av isopropylalkohol og etylacetat. Foretrukne oppløsningsmidler inkluderer isopropylalkohol, en blanding av isopropylalkohol og vann, og etanol. Om ønskelig kan produktet bli ytterligere rensset ved omkrystallisering av det én eller flere ganger fra et slikt oppløsningsmiddel. Alternativt kan et første oppløsningsmiddel så som isopropylalkohol bli anvendt i en første krystallisasjon etterfulgt av anvendelse av et andre oppløsningsmiddel så som etanol i minst ett påfølgende krystallisasjonstrinn. Om ønskelig kan morvæsken fra slike påfølgende krystallisasjonstrinn bli resirkulert og anvendt som oppløsningsmiddel for å oppløse hippuratet.

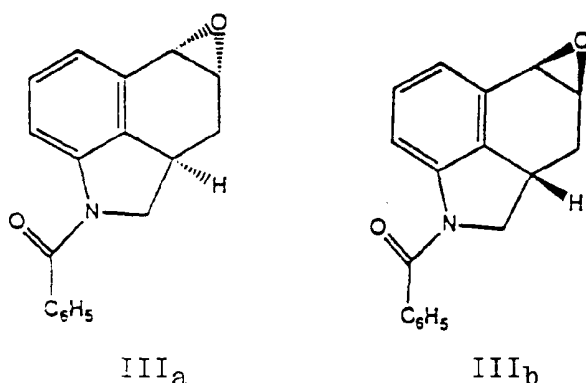
Det er blitt funnet at hippurat kan forbli oppløst tilsynelatende i krystallgittere. Det er også blitt funnet at vann ser ut til å bli fortrinnsvis beholdt sammenlignet med visse andre oppløsningsmidler. For å minimalisere eventuell retensjon av andre oppløsningsmidler av saltet, er det derfor foretrukket at vann blir tilsatt til oppløsningsmidlet når kompatibelt. Det er for eksempel foretrukket at minst omtrent 5 volum-%, fortrinnsvis 10 volum-% og mest foretrukket minst omtrent 15 volum-% vann blir anvendt når isopropylalkohol blir anvendt som primært oppløsningsmiddel. Det kan være nødvendig å varme oppløsningsmidlet for å maksimalisere oppløsning av saltet. Ved krystallisasjon kan saltet dermed bli dannet i en renhet som overskrider 99%. Andre saltformer som ikke er krystallinske, blir ikke så lett rensset og krever ofte anvendelsen av dyre, arbeidskrevende kromatografiske teknikker for rensing.

Organiske og farmasøytiske kjemikere vil vite at hippurat av forbindelsen med formel I inneholder et chiralt senter. Forbindelsen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er

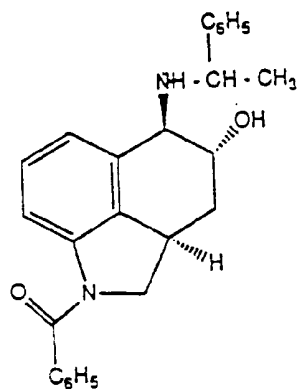
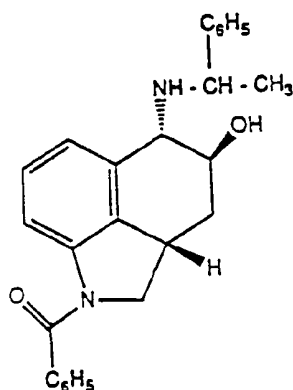
nyttig om den eksisterer vesentlig som R-enantiomer, vesentlig som S-enantiomer eller som en blanding av to enantiomerer. Den foretrukne utførelsesformen er hippurat ifølge forbindelsen med formel I som er en vesentlig ren enantiomer, spesielt R-enantiomer.

Dersom det er ønskelig å fremstille den racemiske blandingen av 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indolhippurat, kan basisforbindelsen bli fremstilt ved fremgangsmåten beskrevet av Flaugh, ovenfor. Følgende fremgangsmåte kan derimot bli anvendt for å fremstille en enkelt enantiomer av basisforbindelsen, som deretter kan bli anvendt for å fremstille en enkelt enantiomer av hippurat-saltet.

Følgende par enantiomerer av 1-benzoyl-4,5-epoksy-1,2,2a,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indolhippurat, kan bli selektivt fremstilt ved fremgangsmåten til Leanna, et al., Tet. Lett., 30, nr. 30, s. 3935-3938 (1989).



Reaksjonen mellom den racemiske blanding av III_a og III_b med et primært amin inneholdende et chiralsenter så som S-1-fenyletylamin danner et par av diastereomerer med formlene:

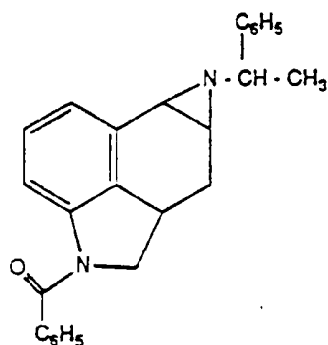
IV_aIV_b

Diastereomerene kan bli separert ved et antall fremgangsmåter som ofte blir anvendt innenfor fagområdet så som kromatografi og selektiv krystallisering.

En spesiell fordelaktig fremgangsmåte for fremstilling av en vesentlig ren diastereomer med formel IV_a i et enkelt trinn er som følger. Reaksjonen blir utført i n-butanol med en konsentrasjon på omtrent 1 gram epoksid pr. 9 ml oppløsningsmiddel ved omtrent 90°C i omtrent 16 timer. Ved avkjøling til omtrent romtemperatur forblir diastereomeren ifølge formel IV_b i oppløsning, mens diastereomeren ifølge formel IV_a krystalliseres og kan bli samlet ved filtrering.

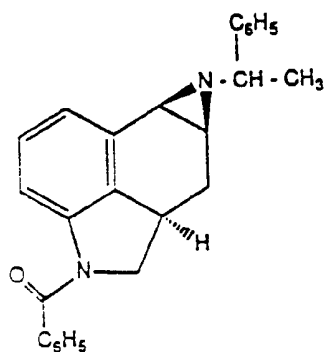
For å lette diskusjonen vil påfølgende mellomprodukter og produkter vist nedenfor være de som er et resultat av forbindelsen med formel IV_a. Anvendelse av R-1-fenyletylamin i stedet for S-1-fenyletylamin i ovennevnte reaksjon, vil selvfølgelig resultere i selektiv krystallisasjon av forbindelsen som er et speilbilde av formel IV_a, og anvendelse derav i denne syntesen resulterer i påfølgende mellomprodukter og produkter som en enantiomerer av de som er vist nedenfor. Andre optiske aktive primære aminer i tillegg til 1-fenyletylamin kan også bli anvendt.

Neste trinnet i fremstilling av det foretrukne utgangsmaterialet for forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, er å danne en aziridin med formel V.



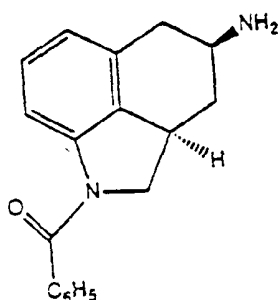
V

Flere fremgangsmåter for dannelsen av aziridiner fra β -aminoalkoholer er kjent innenfor fagområdet. En foretrukket fremgangsmåte er omsetning av forbindelsen med formel IV_a med trietylamin og metansulfonylchlorid i diklormetan. Følgende forbindelse kan bli isolert fra reaksjonsoppløsningen:

V_a

Aziridin med formel V blir hydrogenolysert over en edel metallkatalysator så som palladium. Det er viktig at åpningen av aziridinet for dannelsen av det sekundære aminet er vesentlig regiospesifikt, dvs. aziridinet bør bli åpnet for å

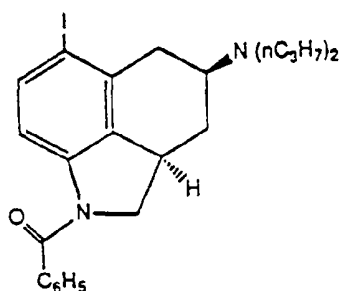
danne vesentlig 4-aminoforbindelsen i steden for 5-aminoforbindelsen. En slik fremgangsmåte er katalytisk hydrogenolyse som beskrevet av Y. Sugi og S. Mitsui, Bull. Chem. Soc. Jap., 43, s. 1489-1496 (1970). Foretrukket oppløsningsmiddel er en blanding av eddiksyre og metanol, og reaksjonen blir utført under omtrent en atmosfære hydrogengass ved anvendelse av en edelmetallkatalysator, fortrinnsvis palladium. Reaksjonsblandingen blir rørt ved -5°C helt til aziridin blir konsumert, som bestemt ved tynnsjiktskromatografi eller væskeskromatografi. Produktet fra denne hydrogenolysen er et sekundært amin, 1-benzoyl-4-(S-1-fenyletyl)amino-1,2,2a,3,4,5-heksahydrobenz[cd]indol, som ikke behøver å bli isolert. Hydrolysen blir fortsatt ved omtrent 55°C under omtrent 1 atmosfære hydrogengass helt til det sekundære aminet er konsumert, bestemt ved tynnsjiktskromatografi eller væskeskromatografi. Isolering, for eksempel ved krystallisering, tilveiebringer den vesentlige entantiomerisk rene forbindelse med formel VI som er:



VI

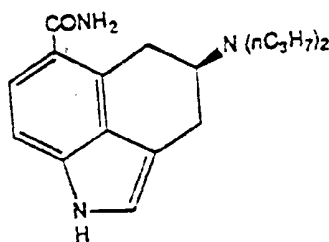
Forbindelsen med formel VII kan bli fremstilt fra forbindelsen med formel VI ved alkylering med propyljodid i nærvær av en base så som kaliumkarbonat i et oppløsningsmiddel så som acetonitril, etterfulgt av jodering med jod og ortoperjodsyre i nærvær av en syre så som svovelsyre eller trifluoreddiksyre i et oppløsningsmiddel så som vandig

eddiksyre. Alternativt kan joderingen gå forut for alkyleringen.



VII

Følgende enantiomer av forbindelsen med formel I



Ia

kan bli fremstilt fra forbindelsen med formel VII ved omsetning med en omtrent ekvimolar blanding av karbonmonoksid og ammoniakk i nærvær av en katalysator, fortrinnsvis en palladiumkatalysator så som bis(trifenylfosfin)palladiumklorid eller bis(trifenylfosfin)palladiumbromid. Katalysatoren er fortrinnsvis tilstede i et forhold på omtrent 0,05 mol pr. mol reaksjonssubstrat. Foretrukket oppløsningsmiddel er toluen, og konsentrasjonen av reaktanten er omtrent 0,5 til omtrent 2,0 gram pr. 100 ml oppløsningsmiddel. Reaksjonsbeholderen blir forseglet og reaksjonsblandingen omrørt ved omtrent 100°C i omtrent 6 timer. Anvendelse av slike katalysatorer for omsetning av arylhalider med karbonmonoksid er beskrevet av Schoenberg og Heck, Journal of Organic Chemistry, 39, s. 3325 (1974) og Schoenberg, Bartoletti og Heck, Journal of Organic Chemistry, 39, s. 3318, (1974). Benzoylgruppen kan deretter bli fjernet ved hvilke som helst av et antall kjente fremgangsmåter, men fortrinnsvis ved

omsetning med omtrent 4 ekvivalenter n-butyl litium i frisk destillert tetrahydrofuran. Avbeskyttelsesreaksjonen blir utført ved omtrent -78°. Reaksjonen blir stoppet ved tilsetning av 1:1 (volum:volum) vann og tetrahydrofuran, og resulterende 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,2,2a,3,5-heksahydrobenz[cd]indol blir isolert ved avdampning av tetrahydrofuranet, ekstraksjon fra den vandige fasen inn i et oppløsningsmiddel så som metylenklorid og avdampning av oppløsningsmidlet. Oksidasjon av heksahydrobenz-[cd]indol ved omsetning med mangandioksid i eddiksyre ved fremgangsmåten beskrevet av Flaugh i U.S.-patent nr. 4.576.959 eller palladium på karbon i metanol, tilveiebringer det ønskede 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz-[cd]indol.

Fremstilling av 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indolhippurat blir oppnådd ved oppløsning av basisforbindelsen ifølge formel I i et inert oppløsningsmiddel som beskrevet ovenfor og kontakting av dette med en eller flere ekvivalenter hippursyre. Kontaktingen kan bli utført ved en temperatur på omtrent 0°C til omtrent 100°C, fortrinnsvis fra omtrent 0°C til omtrent 25°C. Egnede oppløsningsmidler innbefatter de som er diskutert ovenfor.

Følgende eksempler er tilveiebragt for å illustrere foreliggende oppfinnelse og skal ikke begrense denne.

EKSEMPEL 1

Hippursyre (0,60 gram, 3,3 mmol) ble kombinert med aceton (30 ml) og varmet til 45°C for å oppløse hippursyren. (R)-4-(di-N-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]-indol (1,0 g 3,3 mmol) løst opp i aceton (10 ml) ble dråpevis tilsatt til 45°C oppløsningen av hippursyre. Blandingen ble avkjølt med omrøring under nitrogen. Etter 30 minutter ved

25°C ble mindre enn 1 mg såkrystaller tilsatt. I løpet av 1 minutt ble oppløsningen sløret og krystaller begynte å bli dannet og falle til bunnen av flasken. Blandingen ble rørt i 30 minutter og deretter latt stå i 1 time. Blandingen ble filtrert, og det faste stoffet ble vasket med aceton med reagenskvalitet. Det faste stoffet ble tørket av luftstrøm og deretter tørket under vakuum for å tilveiebringe 1,32 g hvite faste stoffer. Analyse av det faste stoffet ga følgende resultater.

Smeltepunkt: 192-194°C

UV (etanol): 240 nm ($\epsilon = 42.000$), 281 nm ($\epsilon = 5650$)

IR (KBr): 3141, 3135, 1653, 1603, 1578, 1544, 1384, 1367, 1357, 1279, 1254

$[\alpha]_D = -38,7^\circ$ (metanol)

MS: $m/e = 300, 180$

Analyse: (C ₂₇ H ₃₄ O ₄ N ₄)	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Teori	67,76	7,16	11,71
Funnet	67,59	6,93	11,43

Røntgenkrystallografi tilveiebragte enhetscelledimensjoner i Å på: $a = 10.2974(5)$; $b = 12.0619(3)$; $20.1382(6)$.
med $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\delta = 90^\circ$
volum = $2501.29 \pm 1.45 \text{ \AA}^3$

EKSEMPEL 2

2,70 g (15 mmol) hippursyre ble tilsatt til 40 ml isopropylalkohol. Blandingen ble oppvarmet til 70°C for å oppløse hippursyren. Til den varme oppløsningen ble det omtrent tilsatt 4,5 g (14,9 mmol) (S)-4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol oppløst i 25 ml isopropylalkohol. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur og etter 30 minutter ble hvite krystaller dannet. Blandingen ble omrørt i 2 timer, og deretter latt stå overnatt.

Blandingen ble filtrert og kaken ble vasket med isopropylalkohol. Kaken ble tørket ved 40°C i 5 timer for å tilveiebringe 5,5 g faststoff. Ved NMR inneholdt det faste stoffet omtrent 3 vekt-% isopropylalkohol. Filtratet ble konsentrert til et skum ekstrahert med en vandig basis/metylenkloridblanding, og tørket 24 timer ved 50°C under vakuum. 5,4 g av faststoffet ble løst opp i 65 ml av en blanding av isopropylalkohol og vann (90:10, v/v) ved 85°C. Oppløsningen ble avkjølt til 25°C med omrøring. Flasken ble rispet og såkrystaller av det faste materialet som var blitt oppløst ble tilsatt. Oppløsningen ble plassert i et kjøleksap ved 5°C, og etter en time var krystaller blitt dannet. Risting av flasken forårsaket at flere krystaller ble dannet. Blandingen ble lagret ved 5°C overnatt og filtrert. Det faste stoffet ble vasket med isopropylalkohol og vakuuntørket ved 50°C i 24 timer for å tilveiebringe 3,78 g hvitt faststoff. Analyse v det hvite faste stoffet tilveiebragte følgende data:

Smeltepunkt: 190,5-192°C

IR (KBr): 3458, 3134, 2975, 1655, 1604, 1545, 1384, 1278 cm⁻¹.

[α]_D = +39,4° (c = 0,1, metanol)

UV (etanol): 278 nm (c = 4880), 240 nm (c = 44000)

Analyse (C₂₇H₃₄N₄O₄)

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Teori	67,76	7,16	11,71
Funnet	68,24	7,46	11,40

EKSEMPEL 3

En racemisk blanding av (RS)-4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indolhippurat ble fremstilt ved å kombinere like mengder vesentlig rene enantiomeriske indolhippurater. 150 mg (R)-4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indolhippurat ble kombinert

med 150 mg av tilsvarende (S)-indolhippurat. Blandingen ble oppslemmet i 10 ml i 0,2 normal HCl. 10 ml etylacetat ble tilsatt etterfulgt av 10 ml 5 normal natriumhydroksid. Vandige og organiske lag ble separert, og det vandige laget ble ekstrahert med 10 ml etylacetat. Kombinerte etylacetatlag ble vasket med 10 ml 2 normal natriumhydroksid. Vasken ble tørket med natriumsulfat og etylacetat fjernet ved vakuum for å oppnå 168 mg hvitt faststoff som er racemisk fri base. 3 ml isopropylalkohol ble tilsatt til det faste produktet og krystaller ble dannet. Krystallene ble løst opp ved oppvarming på et dampbad. Denne oppløsningen ble tilsatt til en oppløsning inneholdende 100 mg (en ekvivalent) hippursyre i 1 ml isopropylalkohol ved 70°C. Oppløsningen ble avkjølt med omrøring. Et presipitat ble dannet etter 30 minutter. Etter omrøring i 4 timer ble blandingen filtrert og det faste stoffet vasket med isopropylalkohol. Vakuumtørking ga 239 mg hvitt faststoff som hadde følgende egenskaper.

Smeltepunkt: 175°-177°C

$[\alpha]_D = 0,06^\circ$ (metanol)

Saltet fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse er nyttig for behandling av forstyrrelser som kan dra fordel av en 5HT_{1A} reseptoragonist. Slike forstyrrelser innbefatter angst, depresjon, senil demens og konsumpsjonsforstyrrelser så som obesiti, alkoholisme og røking.

Forbindelsen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse blir vanligvis administrert i form av en farmasøytisk sammensetning. Slike sammensetninger blir fremstilt på en måte som er velkjent innenfor det farmasøytiske området. Foreliggende oppfinnelse innbefatter dermed også farmasøytiske sammensetninger inneholdende 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indolhippurat assosiert med minst én farmasøytisk akseptabel eksipient.

Ved fremstilling av de farmasøytiske sammensetningene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, blir hippurat-saltet vanligvis blandet med en eksipient, fortynnet med en eksipient eller innbefattet innenfor en slik bærer som kan
5 være i form av en kapsel, pute, papit eller annen beholder. Når eksipienten virker som et fortynningsmiddel, kan den være et fast, semifast eller flytende materiale som virker som en bærer eller et medium for det aktive ingredienset. Farmasøytiske sammensetninger kan dermed bli dannet av tabletter,
10 piller, pulvere, tabletter, puter, cachéer, eleksirer, suspensjoner, emulsjoner, oppløsninger, siruper, aerosoler (som et faststoff eller i et flytende medium), salver inneholdende for eksempel opp til 10 vekt-% av den aktive forbindelse, bløte eller harde gelatinkapsler, suppositorier, sterile injiserbare oppløsninger og sterilt pakke-
15 pulvere.

Noen eksempler på egnede eksipienter inkluderer laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, stivelse, gummi-
20 acacia, kalsiumfosfat, alginater, tragakant, gelatin, kalsiumsilikat, mikrokrySTALLinsk cellulose, polyvinylpyrrolidon, cellulose, vann, sirup og metylcellulose. Formuler- ingene kan i tillegg innbefatte smøremidler så som talk, magnesiumstearat, silikonolje eller mineralolje, fuktemidler,
25 emulgerende og suspenderende midler, konserveringsmidler så som metyl- og propylhydroksybenzoater, søtningsmidler eller smaksmidler. Sammensetningene kan bli formulert for å tilveiebringe hurtig, vedvarende eller forsinket frigjøring av det aktive ingredienset etter administrasjon til pasienten
30 ved å anvende velkjente fremgangsmåter.

Sammensetningene blir fortrinnsvis formulert i en enhets- doseringsform, der hver dosering inneholder fra omtrent 0,01 mg til omtrent 50 mg, vanligvis omtrent 0,1 mg til omtrent 25
35 mg, basert på den frie basen, dvs. frie 4-(di-n-propyl)- amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol. Betegnelsen "enhetsdoseringsform" betegner fysisk diskrete

enheter egnet som enhetsdoseringer for mennesker og andre pattedyr, idet hver enhet inneholder en forutbestemt mengde av det aktive materialet beregnet å produsere den ønskede terapeutiske virkningen, sammen med en egnet farmasøytisk eksipient. Mengden av forbindelsen som blir administrert og administrasjonsfrekvensen vil bli bestemt av en lege, i lys av relevante omstendigheter inkludert tilstanden som blir behandlet, valgt administrasjonsvei, alder, vekt og responsen til den individuelle pasienten og alvorligheten til pasientens symptomer, og derfor skal overnevnte doseringsområder ikke begrense rammen av oppfinnelsen.

I følgende formuleringseksempler blir betegnelsen "hippurat" anvendt for å betegne forbindelsen fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse. Disse eksemplene er illustrerende og skal ikke begrense rammen av oppfinnelsen på noen måte.

Formulering 1

Harde gelatinkapsler blir fremstilt ved anvendelse av følgende ingredienser:

	<u>Mengder (mg/kapsel)</u>
Hippurat	40,0
Stivelsespulver	220,0
Stivelse strømbart pulver (pregelatinisert stivelse)	74,2
Silikonfluid (350 centistokes)	0,8

Ovennevnte ingredienser blir blandet og fylt til harde gelatinkapsler i mengder på 335 mg.

Formulering 2

En alternativ fremgangsmåte for å fremstille harde gelatin-
kapsler blir tilveiebragt som følger:

	<u>Mengde (mg/kapsel)</u>
Hippurat	0,16
Stivelse	178,3
Stivelse strømbart pulver (pregelatinisert stivelse)	51,0
Silikonfluid (350 centistokes)	0,54

Stivelsen blir granulert med en oppløsning av hippurat i vann. Granuleringen blir tørket overnatt. Denne granuleringen blir deretter sendt igjennom en 20 mesh sikt og blandet grundig med stivelsestrømbart pulver og silikon på forhånd blandet og sendt gjennom en 10 mesh sikt. Formuleringen blir deretter fylt i harde gelatinkapsler i mengder på 230 mg.

Formulering 3

En tablettformulering blir fremstilt ved anvendelse av ingrediensene nedenfor:

	<u>Mengde (mg/tablett)</u>
Hippurat	40,0
Cellulose, mikrokrySTALLIN	251,7
Kolloidal silikondioksid	4,5
Stearinsyre	2,3
Magnesiumstearat	1,5

Komponentene blir blandet og kompremert for dannelsen av tabletter som hver veier 300 mg.

Formulering 4

5 Stivelse og cellulose blir sendt igjennom en 20 mesh sikt og blandet grundig. Oppløsning av polyvinylpyrrolidon blir blandet med resulterende pulvere som deretter blir sendt igjennom en 4 mesh sikt. Granulene blir tørket ved 50-60°C og sendt gjennom en 16 mesh sikt. Natriumkarboksymetylstivelse, magnesiumstearat og talk som tidligere var blitt sendt
10 igjennom en 30 mesh sikt, ble deretter tilsatt til granulene og blandet. Blandingen ble deretter komprimert på en tablettmaskin for å tilveiebringe tabletter som hver veier 150 mg.

15 En alternativ fremgangsmåte for fremstilling er å sende hippurat, stivelse og cellulose gjennom en 20 mesh sikt og blande dette grundig. Oppløsning av polyvinylpyrrolidon blir deretter blandet med resulterende pulvere som deretter blir sendt igjennom en 4 mesh sikt. Granulene blir tørket ved 50-
20 60°C og sendt igjennom en 16 mesh sikt. Natrium-karboksy-metylstivelse, magnesiumstearat og talk som tidligere var blitt sendt igjennom en 30 mesh sikt ble deretter tilsatt til granulene og blandet. Blandingen ble deretter komprimert på en tablettmaskin for å tilveiebringe tabletter som hver
25 veier 150 mg.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indolhippurat,
k a r a k t e r i s e r t v e d at man kontakter 4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol med hippursyre.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at (4R)-4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol kontaktes med hippursyre.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at (4S)-4-(di-n-propyl)amino-6-aminokarbonyl-1,3,4,5-tetrahydrobenz[cd]indol kontaktes med hippursyre.

4.

Fremgangsmåte ifølge kravene 1, 2 eller 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at hippurat krystalliseres fra en oppløsning inneholdende et egnet organisk oppløsningsmiddel og vann.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte organiske oppløsningsmiddel som anvendes er isopropanol eller etanol.