



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 276/93

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 209/42

(22) Anmeldetag: 15. 2.1993

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1994

(45) Ausgabetag: 25. 8.1995

(56) Entgegenhaltungen:

DE 3527648A

(73) Patentinhaber:

VITA-INVEST, S.A.
E-08970 SANT JOAN DESPI (ES).
QUIMICA SINTETICA, S.A.
E-28805 ALCALA DE HENARES (ES).

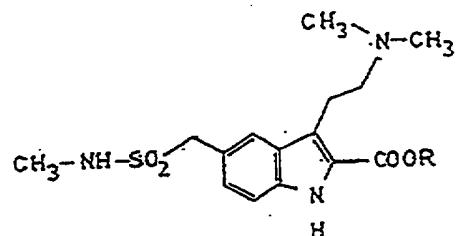
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-CARBOXY-3-[2(DIMETHYLAMINO)ETHYL]-N-METHYL-1H-INDOL-5-METHANSULFONAMID UND DESSEN NIEDERALKYLESTERN

(57) Das Verfahren umfaßt die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin Alk eine niedere Alkygruppe und X eine Abgangsgruppe wie Halogen, eine Mesyl- oder Tosylgruppe ist, mit Dimethylamin in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, um die Dimethylaminoester der allgemeinen Formel II zu erhalten, die nach Verseifung das 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (I) ergeben.

B
AT 399 871 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und Niederalkylestern davon, entsprechend der allgemeinen Formel

5



10

15

worin R Wasserstoff oder ein niederes Alkyl sein kann. Diese synthetischen Verbindungen finden Anwendung als Synthese-Zwischenprodukte zur Herstellung von 3-[2-(Dimethylamino)-ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, einem Produkt mit nützlichen therapeutischen Eigenschaften bei der Behandlung von Migräne.

20 Die erfindungsgemäßen herstellbaren Produkte sowie die Zwischenprodukte für ihre Herstellung wurden vorher nicht beschrieben.

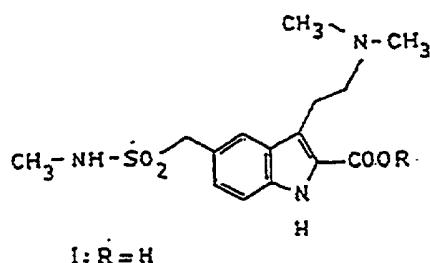
US 1,189,064 (1968) offenbart die Herstellung von 2-Carboalkoxy-3-(haloethyl)indolen durch Fischer-Indolisierung der entsprechenden Phenylhydrazone in alkoholischem Chlorwasserstoff-gesättigtem Medium.

25 Die Herstellung von Phenylhydrazonen von α -Keto- δ -valerolacton durch Umsetzung des letzteren mit dem entsprechenden Phenylhydrazin wurde von J. Lehmann (Arch. Pharm. 320, 22-29 (1987)) und auch in dem Patent, auf das oben Bezug genommen wurde, beschrieben.

ES 523039 offenbart die Herstellung von 4-Hydrazino-N-methylbenzolmethansulfonamid, welches das Ausgangsprodukt der vorliegenden Erfindung ist.

30 In der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (Formel I) und seiner Niederalkylester der allgemeinen Formel II beschrieben, worin Alk eine niedere Alkylgruppe, vorzugsweise Methyl oder Ethyl ist.

35

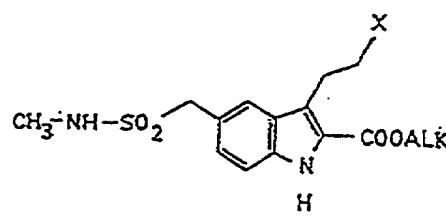


40

Die gegenständlichen Verbindungen können aus den Verbindungen der allgemeinen Formel III

45

60



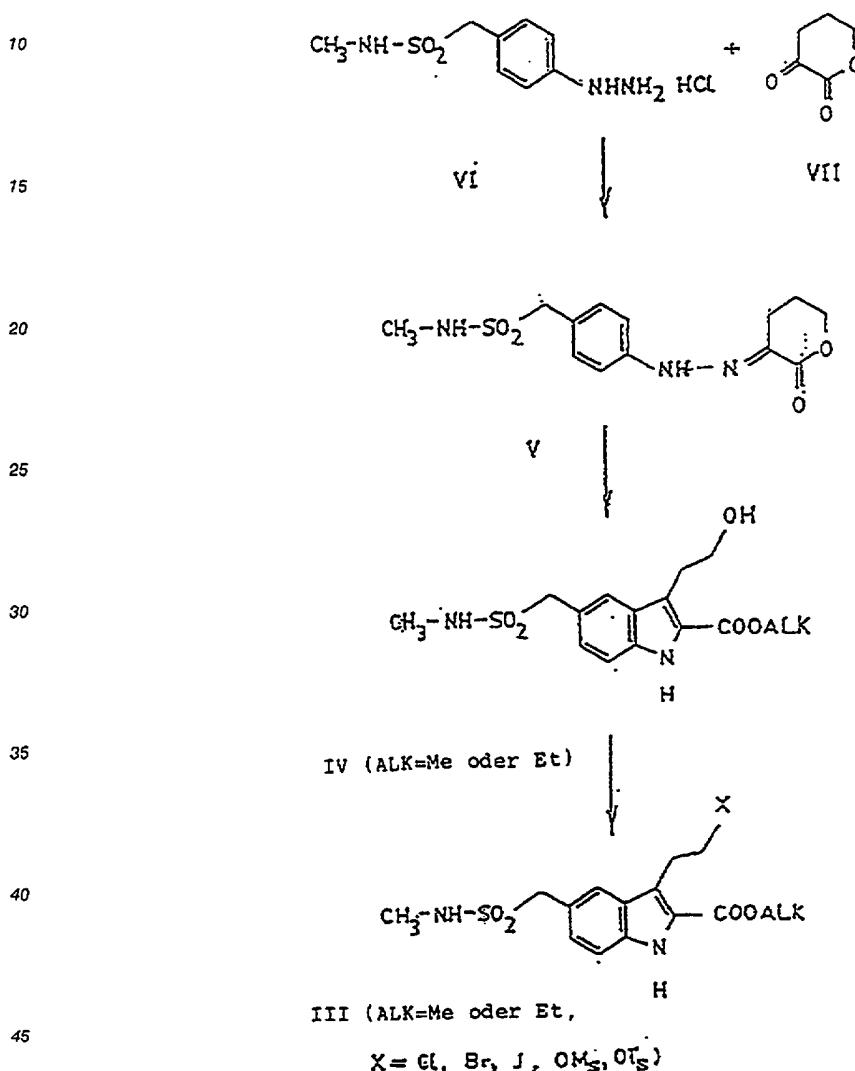
55

in der Alk wie für die Verbindung II definiert ist und X eine Abgangsgruppe ist, wie ein Halogenatom, eine Mesyl- oder Tosylgruppe, vorzugsweise Tosyl, durch Umsetzung mit einer alkoholischen Dimethylamin-Lösung bei einer Temperatur im Bereich von 0 °C bis 100 °C, vorzugsweise etwa 75 °C, erhalten werden.

Die erhaltenen Dimethylaminoester II werden dann durch Extraktion in einem wäßrigen Medium und Alkalisierung gereinigt.

Die Dimethylaminosäure I ihrerseits wird durch Verseifen des Dimethylaminoesters II (Alk = Me oder Et) in einem alkalischen Medium, z.B. in einer 5%igen ethanolischen Kaliumhydroxidlösung, und bei einer Temperatur im Bereich von 20 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei etwa 75 °C, erhalten. Das Produkt wird dann mit herkömmlichen Mitteln isoliert und durch Umkristallisieren weiter gereinigt.

Die Verbindungen III können nach dem folgenden Synthese-Schema erhalten werden.



Das Hydrazin-hydrochlorid VI wird mit α -Keto- δ -valerolacton VII in einem wäßrigen Medium bei 70 °C und pH 2 gemäß dem in der Literatur beschriebenen Verfahren (siehe den einleitend besprochenen Stand der Technik) umgesetzt, wobei das Hydrazon V erhalten und durch Filtration isoliert wird.

Weitere Reinigung ist nicht erforderlich.

Die Hydroxyester (IV) (z.B. Alk = Me oder Et) werden durch Fischer-Indolisierung von Hydrazon V gefolgt von Umesterung im gleichen Reaktionsmedium erhalten. Das Verfahren wird in trockener Chlorwasserstoff-Lösung im entsprechenden Alkohol (z.B. Methanol oder Ethanol) durchgeführt, bei einer Säurekonzentration im Bereich von 3 N bis 10 N, vorzugsweise 5 N, im Falle von Ethanol. Die Reaktion kann bei einer Temperatur im Bereich von 0 °C bis 80 °C, vorzugsweise bei etwa 20 °C, durchgeführt werden. Die Produkte IV werden nach herkömmlichen Methoden isoliert, wobei weitere Reinigung nicht erforderlich ist.

Die Verbindungen III werden aus den Hydroxyestern IV durch Substitution der Hydroxygruppe durch ein Halogenatom unter Verwendung herkömmlicher Halogenierungsreagentien, oder durch Umsetzung mit Mesylchlorid oder Tosylchlorid erhalten.

Die Substitutionsreaktion der Abgangsgruppe von Verbindungen III durch Dimethylamin erfolgt im Falle 5 der Tosylate unter speziell milden Bedingungen. Die genannten Verbindungen werden geeignet durch Umsetzung der Hydroxyester IV mit Tosylchlorid in Gegenwart von Pyridin als Lösungsmittel und 5 bis 10 Mol.-% - in bezug auf IV - 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator erhalten. Die Reaktion kann bei einer Temperatur im Bereich von 0 °C bis 50 °C, vorzugsweise bei etwa 20 °C, ausgeführt werden.

Beispiel 1: Herstellung des Hydrazons V: Eine Lösung von 0,371 Mol α -Keto- δ -valerolacton, erhalten 10 durch Decarboxylierung von 69 g (0,371 Mol) α -Ethoxallyl- γ -butyrolacton in 150 ml H₂SO₄, das zum Rückfluß erhitzt wurde, wurde tropfenweise einer vorgekühlten Lösung (bei 5 °C) von 95 g (0,378 Mol) 4-Hydrazin-N-methylbenzolmethansulfonamid-hydrochlorid und 19,4 g KOH in 600 ml Wasser zugesetzt. Sobald die Zugabe abgeschlossen ist, wird der pH-Wert mit 2 N wäßriger NaOH auf 2 eingestellt. Das Gemisch wird 15 Minuten auf 60 °C unter heftigem Rühren erhitzt, dann lässt man es Raumtemperatur 15 erreichen. Es bildet sich ein blaßgelber Niederschlag, der abfiltriert und mit Wasser gewaschen wird. Der erhaltene Feststoff wird bei 45 °C getrocknet, wobei 111 g (96 % in bezug auf das Hydrazin) des Hydrazons V erhalten werden.

Schmelzpunkt 190-191 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3419, 3309, 3277, 2947, 1690, 1614, 1582, 1529, 1387, 1308, 1250, 1152, 1124, 1073, 1052, 840, 578. NMR (DMSO-d₆), ppm: 1,65 (m, 2H; γ -Lacton-Protonen), 2,55 (d J=7, 3H; CH₃NH-), 3,45 (t J=7, 2H; β -Lacton-Protonen), 4,10 (breites Signal, 2H; δ -Lacton-Protonen), 4,20 (s, 2H; -SO₂CH₂-), 6,85 (q J=7, 1H; CH₃NH-), 7,30 (s, 4H; aromatisch), 10,00 (s, 1H; NH-N=). Analyse: C₁₃H₁₇N₃O₄S (MG=311,36). % berechnet: C 50,15, H 5,50, N 13,50, S 10,30. % gefunden: C 50,19, H 5,48, N 13,53, S 10,31.

Beispiel 2: Herstellung von 2-Carbethoxy-3-(2-hydroxyethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (IV, Alk = Et): 70,0 g (0,255 Mol) des Hydrazins V werden zu 700 ml einer gerührten Lösung von 10 N trockenem Chlorwasserstoff in wasserfreiem Ethanol zugegeben. Es wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 700 ml wasserfreiem Ethanol verdünnt, weitere 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 700 g Eis gegossen und mit festem wasserfreiem K₂CO₃ auf pH 8-9 gebracht. Das Ethanol wird unter Vakuum abdestilliert und der Rückstand viermal mit jeweils 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 250 ml gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bis zur Trockne abgedampft, wobei 47,4 g (62 %) des Produktes in Form eines Schaums erhalten werden. Das Rohprodukt wird durch Filtration durch Silicagel unter Verwendung von Cl₂CH₂/AcOEt (1:1) als Eluent, gefolgt von Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser gereinigt.

Schmelzpunkt 153,5-155,5 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3336, 2928, 1694, 1553, 1445, 1378, 1317, 1253, 1155, 1119, 1090, 1040, 897, 846, 782, 531. NMR (DMSO-d₆), ppm: 1,35 (t J=7, 3H; -COOCH₂CH₃), 2,55 (s, 3H; CH₃NH-), 3,25 (t J=7, 2H; -CH₂CH₂-OH), 5,55 (t J=7, 2H; -CH₂CH₂-OH), 4,29 (q J=7, 2H; -COOCH₂CH₃), 4,31 (s, 1H; -OH), 4,35 (s, 2H; -SO₂CH₂-), 6,75 (breites Signal, 1H; CH₃NH-), 7,30 (AB-System J=8, 2H; aromatisch in C6 und C7), 7,60 (s, 1H; aromatisches Proton in C4), 13,2 (s, 1H; NH Indol). Analyse: C₁₅H₂₀N₂O₅S (MG=340,39). % berechnet: C 52,93, H 5,92, N 8,23, S 9,42. % gefunden: C 52,97, H 5,90, N 8,26, S 9,39.

Beispiel 3: Herstellung von 2-Carbethoxy-3-(2-tosyloxyethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (III, Alk = Et, X = OTs): Zu einer gerührten Lösung von 44,4 g (0,13 Mol) der Verbindung IV (Alk = Et) in 256 ml Pyridin werden 38 g (1,5 Äquiv.) Tosylchlorid und 1,7 g (0,1 Äquiv.) 4-Dimethylaminopyridin zugegeben, und es wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1 l vorgekühlte (bei 0 °C) 3 N HCl-Lösung gegossen. Dann erfolgt Extraktion mit dreimal 400 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Schichten werden nacheinander mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösungsmittel bis zur Trockne abdestilliert, wobei 55 g (86 %) des Tosylats des Produktes III (Alk = Et) als weißer Feststoff erhalten werden, der gegebenenfalls durch Filtration auf Silicagel mit Cl₂CH₂/AcOEt als Eluent weiter gereinigt werden kann.

Schmelzpunkt 130-131 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3301, 2968, 2960, 1545, 1358, 1316, 1256, 1177, 1122, 1001, 949, 911, 783, 662, 578, 554, 533. NMR (CDCl₃), ppm: 1,30 (t J=7, 3H; -COOCH₂CH₃), 2,30 (s, 3H; CH₃NH-), 2,65 (s, 3H; CH₃-Ph-SO₂-O-) 3,32 (t J=8, 2H; -CH₂CH₂-OTs), 4,00-4,60 (komplexes System, 6H; -SO₂CH₂-), -COOCH₂CH₃ und -CH₂CH₂-OTs), 7,30 (AB-System J=10, 4H; aromatisch, aus der Tosylgruppe), 7,35 (AB-System J=8, 2H; aromatisch in C6 und C7), 7,52 (s, 1H; aromatisch in C4), 9,05 (s, 1H; NH Indol). Analyse: C₂₂H₂₆N₂O₇S₂ (MG=494,58). % berechnet: C 53,43, H 5,30, N 5,66, S 12,96. % gefunden: C 53,39, H 5,33, N 5,61, S 13,00.

Beispiel 4: Herstellung von 2-Carbethoxy-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-N-methyl-1H-indol-methansulfonamid (II, Alk = Et): 49,4 g (0,1 Mol) III (Alk = Et, X = OTs) werden in 200 ml 33%igem Dimethylamin in Alkohol gelöst. Die Lösung wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird bis zur Trockne abgedampft, der Rückstand wird in 200 ml 3 N HCl gelöst und dreimal mit jeweils 80 ml Cl_2CH_2 gewaschen. Die gewaschene wäßrige Schicht wird gekühlt, der pH-Wert wird mit 10 N NaOH auf 12 eingestellt, und es wird dreimal mit jeweils 100 ml Cl_2CH_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird zur Trockne abgedampft, wobei 30 g (83 %) II (Alk = Et) erhalten werden. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert.

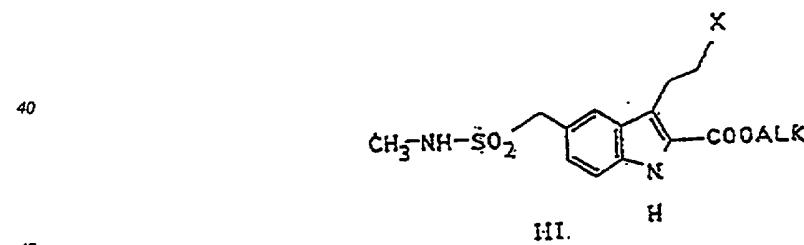
Schmelzpunkt 153-155 °C. IR (KBr), cm^{-1} : 3343, 2945, 2790, 1674, 1545, 1446, 1322, 1264, 1116, 1012, 781, 736. NMR (CDCl_3), ppm: 1,40 (t $J = 7$, 3H; -COOCH₂CH₃), 2,30 (s, 6H; -N(CH₃)₂), 2,50 (m, 2H; -CH₂CH₂-N), 2,70 (s, 3H; CH₃NH-), 3,00 (m, 2H; -CH₂CH₂-N), 4,25 (s, 2H; -SO₂CH₂-), 4,30 (q $J = 7$, 2H; -COOCH₂CH₃), 7,25 (s, 2H; aromatisch in C6 und C7), 7,55 (s, 1H; aromatisch in C4), 9,30 (s, 1H; NH Indol). Analyse: C₁₇H₂₅N₃O₄S (MG = 367,46). % berechnet: C 55,57, H 6,86, N 11,44, S 8,72. % gefunden: C 56,00, H 6,90, N 11,41, S 8,69.

Beispiel 5: Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)-ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (I): 14,3 g (0,04 Mol) II (Alk = Et) werden in 140 ml einer 5%igen KOH-Lösung in Ethanol gelöst. Die resultierende Lösung wird 5 Stunden am Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt, und das Lösungsmittel wird bis zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und dreimal mit jeweils 70 ml Cl_2CH_2 gewaschen. Dann wird die wäßrige Lösung auf 5 °C gekühlt und der pH-Wert mit Eisessig auf 6 eingestellt. Es wird 1 Stunde bei 5 °C weitergerührt, und der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und bei 45 °C getrocknet, wobei 12,6 g (96 %) Produkt I erhalten werden.

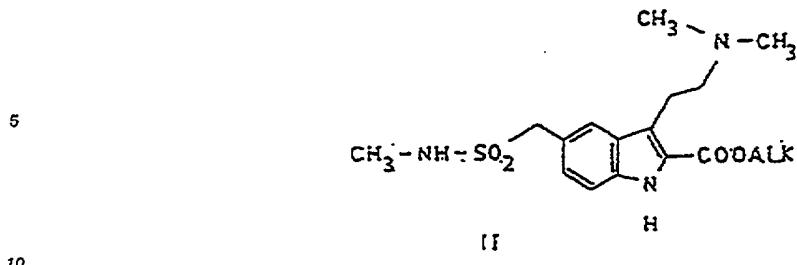
Schmelzpunkt 245-250 °C (Zers.). IR (KBr), cm^{-1} : 3405, 3275, 1600, 1343, 1296, 1120, 972. NMR (DMSO-d_6), ppm: 2,65 (breites Singulett, 9H; CH₃NH- und -N(CH₃)₂), 3,05 (m, 2H; -CH₂CH₂-N), 3,35 (m, 2H; -CH₂CH₂-N), 4,35 (s, 2H; -SO₂CH₂-), 5,10 (breites Singulett, 1H; Aminosäure-Proton), 6,85 (breites Signal, 1H; CH₃NH-), 7,25 (AB-System $J = 8$, 2H; aromatisch in C6 und C7), 7,55 (s, 1H; aromatisches Proton in C4), 12,15 (s, 1H; NH Indol). Analyse: C₁₅H₂₁N₃O₄S (MG = 339,41). % berechnet: C 53,08, H 6,24, N 12,38, S 9,45. % gefunden: C 53,10, H 6,28, N 12,36, S 9,44.

30 Patentansprüche

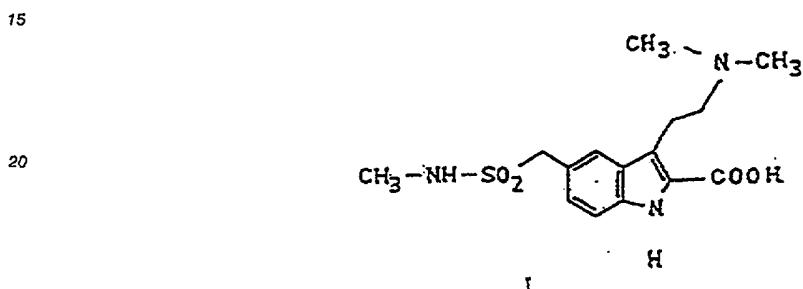
1. Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und dessen Niederalkylestern, dadurch gekennzeichnet, daß es die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel III



worin Alk eine niedere Alkylgruppe und X eine Abgangsgruppe ist, mit Dimethylamin in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, um die Dimethylaminoesterverbindungen der allgemeinen Formel II



zu ergeben, welche ihrerseits nach Verseifung 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid der Formel I



ergeben, umfaßt.

2. Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und dessen Niederalkylestern wie im Anspruch 1 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die niedere Alkylgruppe vorzugsweise eine Methyl- oder eine Ethylgruppe ist.
3. Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und dessen Niederalkylestern wie in den Ansprüchen 1 und 2 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Abgangsgruppe ein Halogenatom, eine Mesyl- oder Tosylgruppe, vorzugsweise eine Tosylgruppe ist.
4. Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und dessen Niederalkylestern wie in den Ansprüchen 1 bis 3 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel III mit einer Dimethylamin-Lösung in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, vorzugsweise Ethanol, umgesetzt werden.
5. Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und dessen Niederalkylestern wie in den Ansprüchen 1 bis 4 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung von Verbindungen III mit Dimethylamin bei einer Temperatur im Bereich von 0 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei etwa 75 °C, durchgeführt wird.
6. Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und dessen Niederalkylestern wie in den Ansprüchen 1 bis 5 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verseifung des Dimethylaminoesters II in einer alkoholischen oder hydroalkoholischen Alkalihydroxidlösung, vorzugsweise in einer 5%igen ethanolischen Kaliumhydroxidlösung, durchgeführt wird.
- 55 7. Verfahren zur Herstellung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und dessen Niederalkylestern wie in den Ansprüchen 1 bis 6 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verseifung der Dimethylaminoester II bei einer Temperatur im Bereich von 20 °C bis 100 °C, vorzugsweise bei etwa 75 °C, durchgeführt wird.