



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 275/93

(51) Int.Cl.⁶ : C07D 209/14

(22) Anmeldetag: 15. 2.1993

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1994

(45) Ausgabetag: 25. 8.1995

(56) Entgegenhaltungen:

DE 3527648A

(73) Patentinhaber:

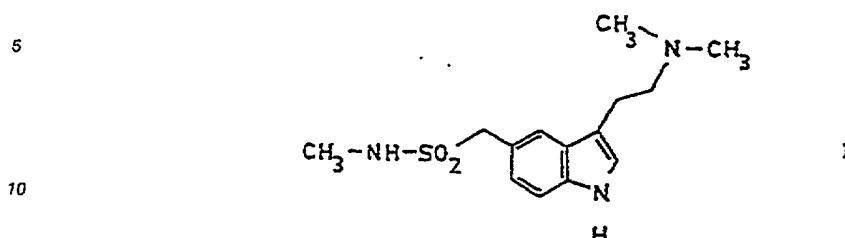
VITA-INVEST, S.A.
E-08970 SANT JOAN DESPI (ES).
QUIMICA SINTETICA, S.A.
E-28805 ALCALA DE HENARES (ES).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3-(2-(DIMETHYLAMINO) ETHYL)-N-METHYL-1H-INDOL-5-METHANSULFONAMID

(57) Das Verfahren umfaßt die Decarboxylierung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (Formel II) in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels und eines geeigneten Katalysators unter einer reinen Atmosphäre und bei einer Temperatur im Bereich von 190°C bis 250°C, um 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid (Formel I) zu erhalten, dessen Salze und Solvate bei der Behandlung von Migräne nützlich sind.

AT 399 870 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid, entsprechend der Formel I.



15 welches in Form physiologisch verträglicher Salze oder Solvate bei der Behandlung und/oder Verhinderung von Migräne nützlich ist.

Das Patent ES-545810 offenbart ein Verfahren zur Herstellung des gegenständlichen Produktes durch Reduktion verschiedener funktioneller Gruppen in der 3-Position in Indol, welche zur entsprechenden Dimethylaminoethylgruppe führt.

20 Das Patent ES-552047 offenbart ein Verfahren zur Herstellung des gegenständlichen Produktes durch Fischers Indolsynthese aus dem entsprechenden Hydrazon.

Das Patent ES-557480 offenbart ein Verfahren zur Herstellung des gegenständlichen Produktes durch Substitution einer Abgangsgruppe durch Dimethylamin, sodaß die Dimethylaminoethylgruppe in der 3-Position des Indolringes entsteht.

25 Das Patent ES-557481 offenbart ein Verfahren zur Herstellung des gegenständlichen Produktes durch Umsetzung von Methylamin mit einem Sulfonsäurederivat, um die N-Methylmethansulfonamid-Gruppe in der 5-Position des Indolringes zu bilden.

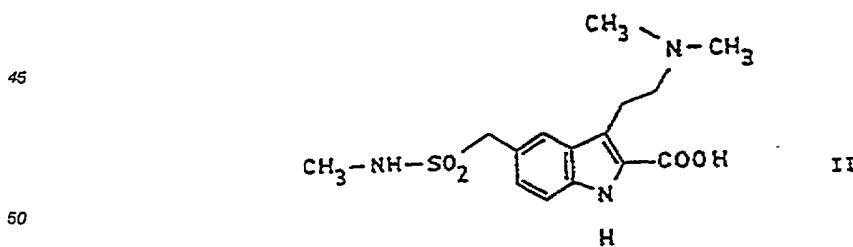
Das Patent ES-557482 offenbart ein Verfahren zur Herstellung des gegenständlichen Produktes durch Methylierung der Methansulfonamidgruppe zu N-Methylmethansulfonamid in der 5-Position des Indolringes und/oder durch Monomethylierung der Dimethylaminoethylgruppe oder Dimethylierung der Aminoethylgruppe 30 in der 3-Position des Indolringes, sodaß die entsprechende Dimethylaminoethylgruppe gebildet wird.

Das Patent ES-557483 offenbart ein Verfahren zur Herstellung des gegenständlichen Produktes durch Dehydrierung eines geeignet substituierten Indolins, um das entsprechende Indol zu ergeben.

Das Patent ES-523039 offenbart das gleiche Verfahren wie ES-552047, um eine Klasse von Indolderivaten zu erhalten, worin das gegenständliche Produkt enthalten ist.

35 Die Durchführung der Decarboxylierung von 2-Carboxyindolen in einem wäßrigen sauren Medium (J. Chem. Soc. 4589 (1956)) oder in Chinolin in Gegenwart verschiedener Kupferkatalysatoren, z.B. Kupferpenttafluorophenyl (J. Am. Chem. Soc. 92, 3187 (1970)), ist gut bekannt.

In der vorliegenden Erfindung wird ein neues Verfahren zur Herstellung von 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamidbeschrieben, welches umfaßt; Decarboxylierung von 2-Carboxy-3-[2-40 (dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid der Formel II



in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels und eines geeigneten Katalysators unter inerter Atmosphäre und bei Temperaturen im Bereich von 190 °C bis 250 °C.

55 Die Verbindung II kann durch Umsetzung der 2-Carboalkoxy-3-(2-tosylethyl)-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamide mit Dimethylamin, gefolgt von Verseifung der 2-Carboalkoxygruppe erhalten werden.

Die Decarboxylierung von 2-Carboxyindol II kann in Chinolin als einzigem Lösungsmittel oder in Gemischen davon mit organischen Lösungsmitteln wie Triethylenglycoldimethylether, Diphenylether, etc.

unter einem Strom von trockenem Stickstoff durchgeführt werden.

Die Reaktion erfolgt in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie Kupferstaub, Kupfer(I)-oxid, Kupfer(I)-chlorid, Kupfer(II)-chromit, Kupferpentafluorophenyl oder dem Kupfer(II)-salz der Verbindung II, verwendet in einem Verhältnis von 5 bis 10 Mol.-% in bezug auf Verbindung II.

5 Die Reaktion kann bei einer Temperatur im Bereich von 190 °C bis 250 °C, vorzugsweise bei etwa 205 °C, durchgeführt werden.

Das gewünschte Produkt wird nach herkömmlichen Methoden isoliert und durch Umkristallisieren gereinigt.

Beispiel 1: Decarboxylierung mit Chinolin und Kupfer(I)-oxid: 2 g (6 mMol) 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid werden in 20 ml trockenem Chinolin gelöst. Nach Zugabe von 40 mg (0,3 mMol) Kupfer(I)-oxid wird die gerührte Suspension unter einem Strom von trockenem Stickstoff auf 205 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf dieser Temperatur gehalten, bis kein CO₂ mehr entwickelt wird (30-40 Min.). Man lässt das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen und filtert durch Decalit. Das Filtrat wird durch Abdestillieren des Lösungsmittels unter Vakuum konzentriert, wobei ein Rückstand erhalten wird, der in 40 ml Dichlormethan suspendiert und dann filtriert wird. Das neue Filtrat wird dreimal mit jeweils 15 ml 10%igem wäßrigem Ammoniak gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der erhaltene feste Rückstand wird mit 20 ml Hexan gewaschen und bei 40 °C getrocknet, wobei 1,4 g (80 %) des Produktes als hellockerfarbener Feststoff erhalten werden, welcher durch Umkristallisieren aus Isopropanol weiter gereinigt wird.

20 Schmelzpunkt 170-171 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3360, 3040, 2779, 1485, 1315, 1152, 1124, 1092, 826, 801, 628, 533, 513. NMR (CDCl₃), ppm: 2,31 (s, 6H; N(CH₃)₂), 2,61 (s, 3H; CH₃-NH), 2,60-2,90 (m, 4H; CH₂-CH₂-N), 2,80 (breites Signal, 1H; NH-SO₂), 4,25 (s, 2H; SO₂-CH₂), 7,00-7,50 (komplexes Signal, 4H; aromatische Protonen), 9,50 (breites Signal, 1H; NH Indol). Analyse: C₁₄H₂₁N₃O₂S (MG = 295,40). % berechnet: C 56,92, H 7,17, N 14,22, S 10,83. % gefunden: C 56,88, H 7,20, N 14,19, S 10,80.

25 Beispiel 2: Decarboxylierung mit Chinolin/Diphenylether und Kupferstaub: 2 g (6 mMol) 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid werden in 20 ml auf 50 °C vorerwärmtem Diphenylether suspendiert. Dann werden 1,4 ml (12 mMol) Chinolin und 40 mg (0,6 mMol) Kupferstaub zugesetzt, und die gerührte Lösung wird unter einem Strom von trockenem Stickstoff auf 205 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf dieser Temperatur gehalten, bis kein CO₂ mehr entwickelt wird (1 Stunde). Nach dem Abkühlen auf 50 °C wird das Reaktionsgemisch durch Decalit filtriert. Das Filtrat wird durch Abdestillieren des Lösungsmittels unter Vakuum konzentriert, wobei ein Rückstand erhalten wird, der in 40 ml Dichlormethan suspendiert und dann filtriert wird. Das neue Filtrat wird dreimal mit jeweils 15 ml 10%igem wäßrigem Ammoniak gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der erhaltene feste Rückstand wird mit 20 ml Hexan gewaschen und bei 40 °C getrocknet, wobei 1,2 g (69 %) des Produktes als hellockerfarbener Feststoff erhalten werden, welcher durch Umkristallisieren aus Isopropanol weiter gereinigt wird. Die physikalischen und spektroskopischen Konstanten des Produktes stimmen mit jenen des im Beispiel 1 erhaltenen Produktes überein.

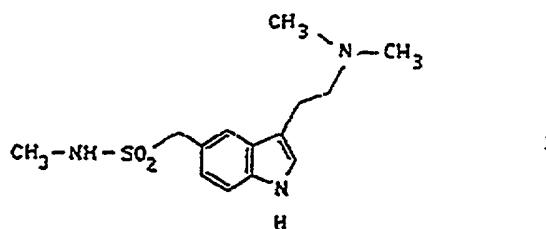
30 Beispiel 3: 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid-succinat: 2,95 g (10 mMol) 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid und 1,18 g (10 mMol) Bernsteinsäure werden in 15 ml destilliertem Wasser 10 Minuten verrührt, bis vollständige Auflösung erreicht ist. Das Succinat-Salz wird durch Eliminieren von Wasser nach herkömmlichen Methoden wie Destillation unter Vakuum, Gefriertrocknung, Sprühtrocknung, etc. isoliert.

35 Das Produkt kann schließlich durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt werden.
Schmelzpunkt 164-165 °C. IR (KBr), cm⁻¹: 3265, 3120, 1574, 1307, 1154, 1122, 821, 644, 528. NMR (DMSO-d₆), ppm: 2,36 (s, 4H; CH₂-COOH), 2,40 (s, 6H; N(CH₃)₂), 2,55 (2, 3H; CH₃-NH), 2,65-3,00 (m, 4H; CH₂-CH₂-N), 4,35 (s, 2H; CH₂-SO₂), 6,85 (breites Signal, 3H; NH-SO₂ und COOH), 7,00-7,60 (komplexes Signal, 4H; aromatische Protonen), 11,80 (breites Signal, 1H; NH Indol). Analyse: C₁₄H₂₁N₃O₂S.C₄H₆O₄ (MG = 413,29). % berechnet: C 52,29, H 6,58, N 10,16, S 7,75. % gefunden: C 52,32, H 6,55, N 10,20, S 7,71.

50 Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid der Formel I

5

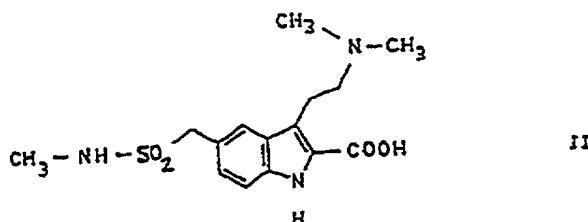


10

dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren die Decarboxylierung von 2-Carboxy-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid der Formel II

15

20



25

in einem Lösungsmittel in Gegenwart eines geeigneten Katalysators und bei einer geeigneten Temperatur umfaßt.

30

2. Verfahren zur Herstellung von 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid wie im Anspruch 1 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Decarboxylierungsreaktion des Produktes II in Gegenwart eines Lösungsmittels oder eines Gemisches organischer Lösungsmittel, wie Chinolin oder ein Gemisch von Chinolin und Triethylenglycoldimethylether oder Diphenylether, in Gegenwart von Chinolin unter einer inerten Atmosphäre durchgeführt wird.

35

3. Verfahren zur Herstellung von 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid wie in den Ansprüchen 1 und 2 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Decarboxylierungsreaktion des Produktes II in Gegenwart von etwa 5 bis etwa 10 Mol.-% eines Katalysators wie Kupferstaub, Kupfer(I)-oxid, Kupfer(I)-chlorid, Kupfer(II)-chromit, Pentafluorophenylkupfer oder des Kupfer(II)-salzes der Verbindung II, vorzugsweise Kupfer(I)-oxid oder Kupferstaub, durchgeführt wird.

40

4. Verfahren zur Herstellung von 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methyl-1H-indol-5-methansulfonamid wie in den Ansprüchen 1 und 2 beansprucht, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Decarboxylierungsreaktion des Produktes II bei einer Temperatur im Bereich von 190 °C bis 250 °C, vorzugsweise bei etwa 205 °C, durchgeführt werden kann.

45

50

55