



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0431/93

(51) Int.Cl.6

C 07 D 209/42

(22) Indleveringsdag: 15 apr 1993

C 07 D 405/12

(41) Alm. tilgængelig: 17 okt 1993

//C 07 D 405/12,

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 27 mar 1995

C 07 D 209:00,

(86) International ansøgning nr.: -

C 07 D 309:00)

(30) Prioritet: 16 apr 1992 GB 9208492

(73) Patenthaver: *Glaxo SpA; Via Alessandro Fleming 2; 37100 Verona, IT

(72) Opfinder: Alfredo *Cugola; IT, Giovanni *Gaviraghi; IT

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft A/S

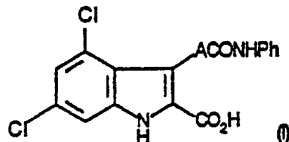
(54) 3-Substitueret 2-carboxy-indolderivater, farmaceutisk præparat indeholdende forbindelserne, fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne samt anvendelse af forbindelserne til fremstilling af et lægemiddel

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

431-93

Opfindelsen angår forbindelser med formlen (I)



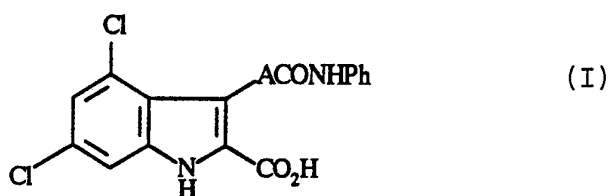
hvor A betegner en usubstitueret ethenylgruppe i trans- (E)-konfigurationen, eller fysiologisk acceptable salte eller metabolisk labile estere deraf, som er antagonist af excitoriske aminosyrer, fremgangsmåder til fremstilling af sådanne forbindelser samt deres medicinske anvendelse.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte indolderiva-
ter, en fremgangsmåde til fremstilling deraf, farmaceutiske
præparater indeholdende sådanne derivater samt anvendelse af
derivaterne til fremstilling af bestemte lægemidler. Især
5 angår opfindelsen indolderivater, som er potente og specifik-
ke antagonist af excitatoriske aminosyrer.

US-patentskrift nr. 4960786 beskriver, at visse kendte 3-sub-
stituerede 2-carboxy-indolderivater er antagonist af ex-
citatoriske aminosyrer. EP-A-0396124 beskriver også, at visse
10 3-substituerede 2-carboxy-indolderivater har affinitet til
glycinbindingsstedet på NMDA-receptorkomplekset og er terapeu-
tisk virksomme til behandling af CNS-lidelser, som resulterer
fra neurotoksisk beskadigelse eller neurodegenerative syg-
domme.

15 Der er nu fundet et hidtil ukendt 2-carboxyindolderivat, som
har en uventet kraftig og specifik antagonist-aktivitet ved
det stryknin-ufølsomme glycinbindingssted, der er lokaliseret
på NMDA-receptorkomplekset.

Den foreliggende opfindelse angår således et 3-substitueret
20 2-carboxy-indolderivat med formlen (I)



hvor A betegner en usubstitueret ethenylgruppe i trans-
(E)-konfigurationen, eller et salt eller en metabolisk labil
ester deraf.

25 Til medicinsk anvendelse er saltene af forbindelsen med
formlen (I) fysiologisk acceptable salte deraf. Andre salte
kan imidlertid være anvendelige ved fremstilling af forbin-
delsen med formlen (I) eller fysiologisk acceptable salte
deraf. Medmindre andet er angivet, omfatter henvisninger til

salte derfor både fysiologisk acceptable baseadditionssalte og ikke-fysiologisk acceptable baseadditionssalte af forbindelser med formlen (I).

Egnede fysiologisk acceptable baseadditionssalte af forbindelsen med formlen (I) omfatter alkalimetall- eller jordalkalimetalsalte, fx natrium-, kalium-, calcium- og magnesiumsalte, og ammoniumsalte dannet med aminosyrer (fx lysin og arginin) og organiske baser (fx procain, phenylbenzylamin, ethanolamin, diethanolamin og N-methylglucosamin).

10 Det er klart, at forbindelsen med formlen (I) kan produceres in vivo ved metabolisering af en egnet prodrug. Sådanne prodrugs kan fx være fysiologisk acceptable metabolisk labile estere af forbindelsen med formlen (I). Disse kan dannes ved esterificering af carboxylsyregruppen i udgangsforbindelsen med formlen (I). Eksempler på sådanne metabolisk labile estere omfatter C₁₋₄-alkylestere, fx methyl- eller ethylestere, substituerede eller usubstituerede aminoalkylestere (fx aminoethyl-, 2-(N,N-diethylamino)ethyl- eller 2-(4-morpholino)ethylestere) eller acyloxyalkylestere såsom acyloxy-20 methyl- eller 1-acyloxyethyl-, fx pivaloyloxymethyl-, 1-pivaloyloxyethyl-, acetoxymethyl-, 1-acetoxyethyl-, 1-methoxy-1-methyl-ethylcarbonyloxyethyl-, 1-benzoyloxyethyl-, isopropoxycarbonyloxymethyl-, 1-isopropoxycarbonyloxyethyl-, cyclohexylcarbonyloxymethyl-, 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl-25 estrene, cyclohexyloxycarbonyloxymethyl-, 1-cyclohexyloxycarbonyloxyethyl-, 1-(4-tetrahydropyranyloxycarbonyloxy)ethyl- eller 1-(4-tetrahydropyranylcarbonyloxy)ethylestrene.

Forbindelsen med formlen (I) og salte og metabolisk labile estere deraf kan danne solvater, fx hydrater, og opfindelsen 30 omfatter sådanne solvater.

Foretrukne salte af forbindelsen med formlen (I) omfatter kaliumsaltet og især natriumsaltet deraf.

Foretrukne metabolisk labile estere af forbindelsen med form-
len (I) omfatter C₁₋₄-alkylestere, især methyl- eller ethyl-
estrene, aminoalkylestere, især 2-(4'-morpholino)ethylestre-
ne, eller acyloxyalkylestere, fx acetoxymethyl-, pivaloxy-
5 methyl-, 1-cyclohexyloxycarbonyloxyethyl- eller 1-(4-tetra-
hydropyranyloxycarbonyloxy)ethylestrene.

Forbindelsen med formlen (I) og/eller fysiologisk acceptable
salte deraf er excitatoriske aminosyreantagonister. Mere spe-
cifikt er de potente antagonister ved det stryknin-ufølsomme
10 glycinbindingssted, der er associeret med NMDA-receptorkom-
plekset. Som sådanne er de potente antagonister af NMDA-
receptorkomplekset. Desuden udviser forbindelserne ifølge op-
findelsen en fordelagtig aktivitetsprofil, herunder god bio-
tilgængelighed og virkningsvarighed. Disse forbindelser er
15 derfor anvendelige til behandling eller forebyggelse af
neurotoksisk beskadigelse eller neurodegenerative sygdomme.
Forbindelserne er således anvendelige til behandling af
neurotoksisk beskadigelse, som følger efter cerebralt slag-
tilfælde, thromboembolisk slagtilfælde, hæmoragisk slagtil-
20 fælde, cerebral iskæmi, cerebral vasospasme, hypoglykæmi,
anaesia, hypoxia, anoxia, perinatal asphyxia eller hjerte-
stop. Forbindelserne kan anvendes til behandling af kroniske
neurodegenerative sygdomme såsom: Huntingtons sygdom, Alzhei-
mers senil demens, amyotrofisk lateralsklerose, Glutaric Aci-
25 daemia type, multi-infarkt demens, status epilepticus, contu-
sive beskadigelser (fx rygmærvsbeskadigelse), neurodegenera-
tion induceret af viral infektion (fx AIDS, encephalopatier),
Downs syndrom, epilepsi, skizofreni, depression, angst, smer-
te, neurogen blære, irritative blæreforstyrrelser, afhængig-
30 hed af rusgifte, herunder abstinenssymptomer i forbindelse
med alkohol, kokain, opiater, nikotin eller benzodiazepiner.

Den kraftige og selektive virkning af forbindelsen ifølge op-
findelsen ved det stryknin-ufølsomme glycinbindingssted, der
findes på NMDA-receptorkomplekset, kan let bestemmes under
35 anvendelse af konventionelle testprocedurer. Evnen til at
binde ved det stryknin-ufølsomme glycinbindingssted blev

således bestemt under anvendelse af proceduren ifølge Kishimoto H. et al., J. Neurochem. 1981, 37, 1015-1024. Selektiviteten af virkningen hos forbindelsen ifølge opfindelsen over for det stryknin-ufølsomme glycinbindingssted blev bekræftet
5 ved undersøgelser på andre ionotropiske kendte excitatoriske aminosyrereceptorer. Forbindelsen ifølge opfindelsen viste sig således at have kun ringe eller ingen affinitet for kaininsyre- (kainat)-receptoren, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsyre- (AMPA)-receptoren eller ved NMDA-
10 bindingsstedet.

Forbindelser ifølge opfindelsen har også vist sig at inhibere NMDA-inducerede konvulsjoner i mus under anvendelse af proceduren ifølge Chiamulera C. et al., Psychopharmacology (1990), 102, 551-552.

15 Den neurobeskyttende aktivitet af forbindelser ifølge opfindelsen er også blevet påvist i den mellemste cerebrale arterieokklusionspræparation i mus under anvendelse af proceduren beskrevet af Chiamulera C. et al., European Journal of Pharmacology 216 (1992) 335-336. Forbindelsen var aktiv, når den
20 blev administreret enten præ-iskæmisk eller post-iskæmisk.

Opfindelsen angår derfor forbindelsen med formlen (I) og/eller et fysiologisk acceptabelt salt eller en metabolisk labil ester deraf til anvendelse inden for terapi og især til anvendelse som medicin til modvirkning af virkningerne af
25 excitatoriske aminosyrer på NMDA-receptorkomplekset.

Opfindelsen angår også anvendelse af forbindelsen med formlen (I) og/eller et fysiologisk acceptabelt salt eller en metabolisk labil ester deraf til fremstilling af et lægemiddel til modvirkning af virkningerne af excitatoriske aminosyrer
30 på NMDA-receptorkomplekset.

Det er klart for fagfolk, at henvisninger i nærværende beskrivelse og krav til behandling omfatter profylakse samt behandling af etablerede sygdomme eller symptomer.

Det er desuden klart, at den til behandling nødvendige mængde af en forbindelse ifølge opfindelsen vil variere alt efter arten af den tilstand, der behandles, administrationsvejen samt patientens alder og tilstand, og den vil i sidste ende 5 afgøres af den behandlende læge. Doser, der anvendes til behandling af et voksent menneske, ligger imidlertid generelt typisk i området 2-800 mg pr. dag, afhængigt af administrationsvejen.

Til parenteral administration vil en daglig dosis således typisk 10 være i området 20-100 mg, fortrinsvis 60-80 mg, pr. dag. Til oral administration vil en daglig dosis typisk ligge i området 200-800 mg, fx 400-600 mg, pr. dag.

Den ønskede dosis kan hensigtsmæssigt foreligge som en enkelt 15 dosis eller som opdelt doser, der administreres med passende intervaller, fx som to, tre, fire eller flere underdoser pr. dag.

Omend det er muligt, at en forbindelse ifølge opfindelsen til 20 anvendelse i terapi kan administreres som det rå kemikalie, foretrækkes det at præsentere den aktive bestanddel som en farmaceutisk formulering.

Opfindelsen angår således tillige et farmaceutisk præparat, som er ejendommeligt ved, at det omfatter forbindelsen med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt eller en 25 metabolisk labil ester deraf sammen med én eller flere farmaceutisk acceptable bærere eller excipienser og eventuelt andre terapeutiske og/eller profylaktiske bestanddele. Bæren eller bærerne skal være "acceptable" i den forstand, at de er kompatible med de øvrige bestanddele i formuleringen og ikke er skadelige for modtageren deraf.

30 Præparaterne ifølge opfindelsen omfatter præparater i en form, der er specielt formuleret til oral, buccal eller parenteral administration, inhalation eller insufflation,

implantation eller rektal administration. Parenteral administration foretrækkes.

Tabletter og kapsler til oral administration kan indeholde konventionelle excipienser såsom bindemidler, fx sirup, acaciegummi, gelatine, sorbitol, traganth, mucilage af stivelse eller polyvinylpyrrolidon; fyldstoffer, fx lactose, sukker, mikrokrySTALLINSK cellulose, majsstivelse, calciumphosphat eller sorbitol; glittemidler, fx magnesiumstearat, stearinsyre, talkum, polyethylenglycol eller silica; sprængmidler, fx kartoffelstivelse eller natriumstivelsesglycollat; eller befugtningsmidler såsom natriumlaurylsulfat. Tabletterne kan være overtrukne i henhold til metoder, der er velkendte på området. Orale flydende præparater kan fx være i form af vandige eller olieagtige suspensioner, opløsninger, emulsioner, sirupper eller eliksirer, eller de kan foreligge som et tørt produkt til konstitution med vand eller et andet hensigtsmæssigt medium før anvendelse. Sådanne flydende præparater kan indeholde konventionelle additiver såsom suspenderingsmidler, fx sorbitolsyrup, methylcellulose, glucose/-sukkersyrup, gelatine, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, aluminiumstearatgel eller hydrogenerede spiselige fedtstoffer; emulgeringsmidler, fx lecithin, sorbitanmonooleat eller acaciegummi; ikke-vandige medier (som kan omfatte spiselige olier), fx mandelolie, fraktioneret kokosnøddeolie, olieagtige estere, propylenglycol eller ethylalkohol; og konserveringsmidler, fx methyl- eller propyl-p-hydroxybenzoater eller ascorbinsyre. Præparaterne kan også formuleres som suppositorier, fx indeholdende konventionelle suppositoriegrundlag såsom kakaosmør eller andre glycerider.

Til buccal administration kan præparatet have form af tabletter eller pastiller, der formuleres på konventionel måde.

Præparatet ifølge opfindelsen kan formuleres til parenteral administration ved injektion eller kontinuerlig infusion. Formuleringer til injektion kan præsenteres i enhedsdosisform i ampuller eller i multidosis-beholdere med et tilsat konser-

veringsmiddel. Præparaterne kan være formuleret som suspensioner, opløsninger eller emulsioner i olieformige eller vandige medier og kan indeholde formuleringsmidler såsom suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddel være i pulverform til konstitution med et egnet medium, fx sterilt, pyrogenfrit vand, før anvendelse.

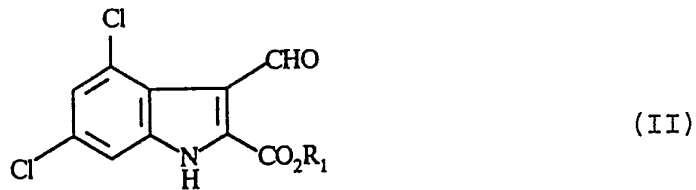
Til administration ved inhalation afgives forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse hensigtsmæssigt i form af en aerosolspray fra pakninger under tryk og under anvendelse af et hensigtsmæssigt drivmiddel såsom dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, carbondioxid eller et andet egnet drivmiddel såsom dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, carbondioxid eller en anden egnet gas eller fra en forstøver. I tilfælde af en aerosol under tryk kan doseringsenheden bestemmes ved at tilvejebringe en ventil, der skal afgive en afmålt mængde.

Til administration ved inhalation eller insufflation kan forbindelserne ifølge opfindelsen alternativt have form af et tørt pulverpræparat, fx en pulverblanding af forbindelsen og en hensigtsmæssig bærer såsom lactose eller stivelse. Pulverpræparatet kan foreligge i enhedsdosisform i fx kapsler eller patroner af fx gelatine eller blisterpakninger, hvorfra pulveret kan administreres ved hjælp af en inhalator eller insufflator.

Præparatet ifølge opfindelsen kan også formuleres som et depotpræparat. Sådanne langtidsvirkende formuleringer kan administreres ved implantation (fx subkutant eller intramuskulært) eller ved intramuskulær injektion. Fx kan forbindelserne ifølge opfindelsen således formuleres med egnede polymere eller hydrofobe materialer (fx som en emulsion i en acceptabel olie) eller ionbytterharpikser eller som tungtopløselige derivater, fx som et tungtopløseligt salt.

Præparaterne ifølge opfindelsen kan indeholde 0,1-99% af den aktive bestanddel, hensigtsmæssigt 30-95% for tabletter og kapsler og 3-50% for flydende præparater.

Forbindelsen med formlen (I) og salte eller metabolisk labile estere deraf kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved omsætning af indolforbindelsen (II), hvor R_1 er en carboxybeskyttelsesgruppe



med et phosphorylid, som er i stand til at omdanne gruppen CHO til gruppen ACONHPh, om nødvendigt eller ønsket efterfulgt af ét eller flere af følgende trin:

- (1) fjernelse af carboxybeskyttelsesgruppen;
- (2) omdannelse af en forbindelse, hvor R_1 er et hydrogenatom eller en carboxybeskyttelsesgruppe, til et salt eller en metabolisk labil ester deraf.

Egnede carboxybeskyttelsesgrupper R_1 omfatter allyl-, alkyl-, trichloralkyl-, trialkylsilylalkyl- eller arylmethylgrupper såsom benzyl, nitrobenzyl eller trityl.

Ifølge én udførelsesform for denne fremgangsmåde kan omsætningen udføres under anvendelse af et phosphorylid med formlen (III)



hvor R_2 er en alkyl- eller phenylgruppe.

Omsætningen udføres i et aprot opløsningsmiddel såsom acetonitril eller en ether såsom 1,4-dioxan og fortrinsvis under opvarmning, fx 40-120°C.

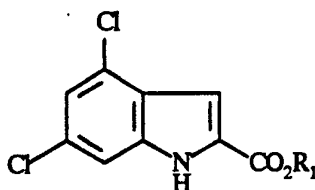
Carboxybeskyttelsesgruppen R_1 kan fjernes ved konventionelle procedurer, som kendes til fjernelse af sådanne grupper. Gruppen R_1 kan således fjernes ved hydrolyse under anvendelse af et alkalimetaldhydroxid, fx lithiumhydroxid, i et opløsningsmiddel såsom ethanol, om nødvendigt eller ønsket efterfulgt af tilsætning af en hensigtsmæssig syre, fx saltsyre, til dannelselse af den tilsvarende frie carboxylsyre.

Fysiologisk acceptable salte af forbindelsen med formlen (I) kan fremstilles ved at behandle syren med en hensigtsmæssig base, fx et alkali- eller jordalkalimetaldhydroxid, i et passende opløsningsmiddel såsom en alkanol, fx methanol.

Metabolisk labile estere af forbindelsen med formlen (I) kan fremstilles ved esterificering af carboxylsyregruppen eller et salt deraf eller ved trans-esterificering under anvendelse af konventionelle procedurer. Fx kan acyloxyalkylestere således fremstilles ved at omsætte den frie carboxylsyre eller et salt deraf med det pågældende acyloxyalkylhalogenid i et egnet opløsningsmiddel såsom dimethylformamid. Til esterificering af den frie carboxylgruppe udføres denne omsætning fortrinsvis i nærværelse af et kvaternært ammoniumhalogenid såsom tetrabutylammoniumchlorid eller benzyltriethylammoniumchlorid.

Aminoalkylestere kan fremstilles ved trans-esterificering af en tilsvarende alkylester, fx methyl- eller ethylester, ved omsætning med den tilsvarende aminoalkanol ved en forhøjet temperatur, fx 50-150°C.

Forbindelser med formlen (II) kan fremstilles ved at behandle indolforbindelsen (IV)



(IV)

hvor R_1 har de ovenfor angivne betydninger, med N-methylformanilid og phosphoroxychlorid i et opløsningsmiddel såsom 1,2-dichlorethan.

Indolforbindelserne med formlen (IV) er enten kendte forbindelser eller kan fremstilles ved fremgangsmåder, der er analoge med dem, der er beskrevet for de kendte forbindelser.

Med henblik på at give en bedre forståelse af opfindelsen er følgende eksempler anført som illustration.

For mellemprodukterne og i eksemplerne blev smeltepunkter, medmindre andet er anført, bestemt på et Gallenkamp-smeltepunktsapparat og er ukorrigerede. Alle temperaturer henviser til °C. Infrarøde spektre blev målt på et FT-IR-instrument. Protonmagnetiske resonans- ($^1\text{H-NMR}$)-spektre blev målt ved 300 MHz, kemiske skift er angivet i ppm "downfield" (d) fra Me_4Si , der blev anvendt som intern standard, og er tilordnet som singletter (s), dubletter (d), dubletter af dubletter (dd), tripletter (t), quartetter (q) eller multipletter (m). Søjlekromatografi blev udført over silicagel (Merck AG Darmstadt, Tyskland). Følgende forkortelser er anvendt i teksten:

EA = ethylacetat, CH = cyclohexan, DCM = dichlormethan, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, DMF = N,N-dimethylformamid, MeOH = methanol. Tlc betegner tyndtlagskromatografi på silicaplader. Opløsninger blev tørret over vandfrit natriumsulfat.

25 MELLEMPRODUKT I

Ethyl-4,6-dichlorindol-2-carboxylat

Til en opløsning af ethylpyruvat (2,05 ml) i absolut ethanol (38 ml) blev der langsomt sat koncentreret svovlsyre (0,5 ml) under kraftig omrøring. Den resulterende blanding blev omrørt ved 23°C i 10 minutter, hvorefter der portionsvis tilsattes

3,5-dichlorophenylhydrazin-hydrochlorid (4 g). Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 4 timer, afkølet til 23°C, hældt i koldt vand (500 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 300 ml). De organiske faser blev skilt fra og tørret.

5 Opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, hvilket gav 2-(3,5-dichlorophenylhydrazon)propionsyre-ethylester som et gult fast stof (5 g; tlc DCM, Rf=0,79, 0,47) i en blanding af E- og Z-isomerer. Det faste stof blev sat til polyphosphorsyre (20 g) under omrøring, og blandingen blev opvarmet

10 ved 45°C i 20 minutter, hvilket gav et brunt produkt, som blev krystalliseret med 95% ethanol (300 ml), hvilket gav titelforbindelsen som et gulbrunt fast stof (3,3 g; smp. 180°C; tlc DCM, Rf=0,54). IR (CDCl₃) Vmax (cm⁻¹) 3440 (NH), 1772-1709 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) 9,00 (s), 7,28 (d), 4,42 (q),

15 1,42 (t).

MELLEMPRODUKT II

Ethyl-3-formyl-4,6-dichlorindol-2-carboxylat

En opløsning af N-methylformanilid (5,19 g) og phosphoroxychlorid (5,53 g) blev omrørt ved 23°C i 15 minutter. 1,2-Dichlorethan (60 ml) og mellemprodukt I (6 g) blev tilsat, og

20 den resulterende suspension blev omrørt ved 80°C i 6 timer. Reaktionsblandingen blev hældt i en 50% vandig opløsning af natriumacetat (300 ml), hvilket efter filtrering gav titelforbindelsen som et gult fast stof (4,1 g; tlc EA/CH:4/6,

25 Rf=0,4).

IR (Nujol) Vmax (cm⁻¹) 1726 (C=O), 1663 (C=O), 1556 (C=C), 2725-2669 (CH).

¹H-NMR (DMSO) 13,15 (s), 10,60 (s), 7,54 (d), 7,40 (d), 4,43 (q), 1,36 (t).

EKSEMPEL 1

(E)-Ethyl-3-[2-(phenylcarbamoyl)ethenyl]-4,6-dichlorindol-2-carboxylat

DBU (319 mg) blev sat til en omrørt suspension af phenylcarbamoylmethyl-triphenylphosphoniumbromid (1 g) i acetonitril (10 ml) under nitrogen. Omrøring fortsattes ved 0°C i 15 minutter, hvorefter mellemprodukt II (680 mg) blev tilsat og blandingen tilbagesvalet i 6 timer. Efter fortynding med dichlormethan (15 ml) blev det dannede bundfald opsamlet ved 10 filtrering, hvilket gav titelforbindelsen (380 mg; tlc EA/CH:3/7, Rf=0,5) som et hvidt fast stof.

IR (Nujol) V_{\max} (cm^{-1}) 3305-3288 (NH), 1678-1662 (C=O), 1627-1601 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,61 (s), 10,20 (s), 8,27 (d), 7,73 (d), 7,52 (d), 7,36-7,30 (m), 7,06 (m), 6,77 (d), 4,39 (q), 1,36 (t).

EKSEMPEL 2

(E)-3-[2-(phenylcarbamoyl)ethenyl]-4,6-dichlorindol-2-carboxylsyre

Til en opløsning ifølge eksempel 1 (250 mg) i ethanol (2,5 ml) blev der ved 23°C sat lithiumhydroxid (104 mg). Reaktionsblandingen blev omrørt ved 50°C i 6 timer, hvorefter opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev opløst i vand (5 ml). Den vandige fase blev gjort sur med 1N saltsyre, indtil et hvidt fast stof fældede ud. Sidstnævnte blev opsamlet ved filtrering og tørret, hvilket gav titelforbindelsen 25 som et hvidt fast stof (230 mg).

IR (Nujol) V_{\max} (cm^{-1}) 3402-3281-3192 (OH,NH), 1661 (C=O), 1607-1579 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,4 (s), 10,1 (s), 8,50 (d), 7,74 (d), 7,48 (s), 7,27 (t), 7,16 (s), 7,11 (d), 6,99 (t).

EKSEMPEL 3

(E) -3 - [2 - (phenylcarbamoyl) ethenyl] -4,6-dichlorindol-2-carboxylsyre-natriumsalt

Methanol blev dråbevis sat til en suspension af (E) 3-[2-
5 (phenylcarbamoyl)ethenyl]-4,6-dichlorindol-2-carboxylsyre
(200 mg) i 0,5M natriumhydroxid (1,01 ml), indtil der var
opnået en klar opløsning. Efter 15 minutters omrøring blev
opløsningen inddampet til tørhed, og remanensen blev tørret
ved 50°C i 12 timer, hvilket gav titelforbindelsen som et
10 hvidt fast stof (150 mg).

IR (Nujol) V_{max} (cm^{-1}) 3404-3126 (NH), 1624 (C=O), 1600
(C=C).

1H -NMR (DMSO) 11,9 (s), 10,06 (s), 8,59 (d), 7,75 (d), 7,44
(d), 7,27 (t), 7,21 (d), 7,10 (d), 6,98 (t).

15 EKSEMPEL 4

(E) - [2 - (N,N-diethylamino) ethyl] -3 - [2 - (phenylaminocarbonyl) - ethenyl] -4,6-dichlorindol-2-carboxylat

(E) -Ethyl-3-[2-(phenylcarbamoyl)ethenyl]-4,6-dichlorindol-2-
carboxylat (0,3 g) og N,N-diethylethanolamin (1,3 g) blev
20 omrørt i 20 minutter før tilsætning af natriumcarbonat
(0,078 g), og blandingen blev opvarmet ved 70°C i 24 timer.
Opløsningen blev koncentreret under vakuum, og remanensen
henstod natten over, hvilket gav et hvidt bundfald. Filtre-
ring og krystallisation fra ethylacetat gav titelforbindelsen
25 (0,13 g; Rf 0,65 = DCM/MeOH:8/2) som et hvidt fast stof.

IR (Nujol) V_{max} (cm^{-1}) 3300 (NH), 1676 (C=O), 1624 (C=C)

1H -NMR (DMSO) 12,52 (s), 10,18 (s), 8,22 (d), 7,70 (d), 7,50
(d), 7,32 (d), 7,31 (t), 7,04 (t), 6,73 (d), 4,36 (t), 2,75
(t), 2,49 (q), 0,90 (t).

EKSEMPEL 5

(E) - [2- (4-morpholino) ethyl] -3- [2- (phenylaminocarbonyl) ethenyl] -4,6-dichlorindol-2-carboxylat

En blanding af (E)-ethyl-3-[2-(phenylcarbamoyl)ethenyl]-4,6-dichlorindol-2-carboxylat (400 mg), 4-(2-hydroxyethyl)morpholin (7 ml) og p-toluensulfonsyre (15 mg) blev omrørt ved 130°C i 120 timer. Blandingen blev fortyndet med vand og ekstraheret med ethylacetat (3 x 100 ml). De organiske ekstrakter blev tørret, koncentreret og bundfaldet opsamlet, hvilket gav titelforbindelsen som et hvidt fast stof (110 mg, Rf 0,51 = DCM/MeOH:9/1, smp. 266-267°C).

¹H-NMR (DMSO) 10,21 (s), 8,28 (d), 7,75 (d), 7,56-7,35 (d,d), 7,35 (t), 7,08 (t), 6,74 (d), 4,46 (t), 3,54 (m), 2,43 (m), 2,70 (t).

15 EKSEMPEL 6

(a) (E) - (t-Butylcarbonyloxymethyl) -3- [2- (phenylaminocarbonyl) ethenyl] -4,6-dichlorindol-2-carboxylat

Forbindelsen fra eksempel 2 (200 mg) blev opløst i DMF (4 ml), og tetrabutylammoniumchlorid (168 mg) blev tilsat. Efter omrøring i 0,5 time blev chlormethylpivalat (118 mg) tilsat dråbevis, og reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 48 timer. Blandingen blev fortyndet med vand og ekstraheret med ethylacetat (2 x 100 ml). Den organiske fase blev vasket med saltvand, tørret og indampet, hvilket gav et råprodukt, som blev oprenset ved flashkromatografi, hvilket gav titelforbindelsen som et gult fast stof (190 mg), smp. 205°C.

IR (Nujol) Vmax (cm⁻¹) 3383-3308 (NH), 1747 (C=O), 1688 (C=O), 1634-1603 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,75 (s), 10,22 (s), 8,22 (d), 7,73 (d), 7,54 (d), 7,36 (d), 7,33 (t), 7,07 (t), 6,79 (d), 6,02 (s), 1,15 (s).

Ved at anvende den samme generelle procedure blev følgende
5 forbindelse fremstillet:

(b) (E) - [1-(Tetrahydro-4H-pyran-4-yloxycarbonyloxy)ethyl] -3-[2-(phenylaminocarbonyl)ethenyl] -4,6-dichlorindol-2-carboxylat

Ud fra forbindelsen fra eksempel 2 (200 mg) i tør DMF
10 (11 ml), benzyltriethylammoniumchlorid (178 mg) og 1-(tetrahydro-4H-pyran-4-yloxycarbonyloxy)ethylchlorid (244 mg) blev der efter 4 dages omrøring ved stuetemperatur opnået titelforbindelsen som et gult fast stof (209 mg), smp. 209°C.

IR (Nujol) V_{\max} (cm^{-1}) 3300 (NH), 1749 (C=O), 1730 (C=O).
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,73 (s), 10,22 (s), 8,21 (d), 7,72 (d), 7,53 (d), 7,34 (d), 7,32 (t), 7,05 (t), 6,90 (q), 6,76 (d), 4,76 (m), 3,72 (m), 1,87-1,53 (m), 1,61 (d).

(c) (E) - [1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl] -3-[2-(phenylaminocarbonyl)ethenyl] -4,6-dichlorindol-2-carboxylat

20 Ud fra forbindelsen fra eksempel 2 (300 mg) i tør DMF (8 ml), benzyltriethylammoniumchlorid (178 mg) og 1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethylchlorid (242 mg) blev der efter 0,5 times omrøring ved stuetemperatur opnået titelforbindelsen som et gult fast stof (170 mg), smp. 125°C.

25 IR (Nujol) V_{\max} (cm^{-1}) 3300 (NH), 1730 (C=O).
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,71 (s), 10,21 (s), 8,21 (d), 7,71 (d), 7,51 (d), 7,36-7,26 (m), 7,05 (t), 6,85 (q), 6,76 (d), 4,54 (m), 1,79 (m), 1,51-1,1 (m), 1,6 (d).

(d) (E) - (Methoxycarbonylmethyl) -3- [2- (phenylaminocarbonyl) - ethenyl] -4,6-dichlorindol-2-carboxylat

Ud fra forbindelsen fra eksempel 2 (200 mg) i tør DMF (4 ml), tetrabutylammoniumchlorid (168 mg) og methylchloracetat (85 mg) blev der efter 48 timers omrøring ved stuetemperatur opnået titelforbindelsen som et off-white fast stof (210 mg), smp. 241-242°C.

IR (Nujol) V_{\max} (cm^{-1}) 3348 (NH), 1749 (C=O), 1672 (C=O), 1634-1610 (C=C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) 12,8 (s), 10,21 (s), 8,28 (d), 7,72 (d), 7,54 (d), 7,38-7,28 (m), 7,06 (t), 6,48 (d), 5,02 (s), 3,73 (s).

Farmaceutiske eksempler

A. Kapsler/tabletter

	Aktiv bestanddel	200,0 mg
15	Stivelse 1500	32,5 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	60,0 mg
	Croscarmellose-natrium	6,0 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg

Den aktive bestanddel blandes med de øvrige excipienser. Blandingen kan anvendes til at fylde gelatinekapsler eller komprimeres til dannelsen af tabletter under anvendelse af passende stempler. Tabletterne kan overtrækkes under anvendelse af konventionelle teknikker og overtræk.

B. Tablet

	Aktiv bestanddel	200,0 mg
	Lactose	100,0 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	28,5 mg
5	Povidon	25,0 mg
	Croscarmellose-natrium	6,0 mg
	Magnesiumstearat	1,5 mg

Den aktive bestanddel blandes med lactose, mikrokrystallinsk cellulose og en del af croscarmellose-natrium. Blandingen
 10 granuleres med povidon efter dispergering i et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel (dvs. vand). Efter tørring og findeling blandes granulen med de resterende excipienser. Blandingen kan komprimeres under anvendelse af passende stempler, og tabletterne kan overtrækkes under anvendelse af konventionel-
 15 le teknikker og overtræk.

C. Injektionsformulering

	Aktiv bestanddel	0,1-7,00 mg/ml
	Natriumphosphat	1,0-50,00 mg/ml
	NaOH qs op til ønsket pH (område 3-10)	
20	Vand til injektion qs op til	1 ml

Formuleringen kan pakkes i glas (ampuller) med en gummiprop (hætteglas, sprøjter) og en plast/metal-forsegling (kun hætteglas).

25 D. Tørt pulver til konstitution med et egnet medium

	Aktiv bestanddel	0,1-100,00 mg
	Mannitol qs op til	0,02-5,00 mg

Det hele pakkes i hætteglas eller sprøjter med en gummiprop og (kun hætteglas) med en plast/metal-forsegling.

E. Inhalationspatroner

	mg/patron
Aktiv bestanddel (mikroniseret)	5,00
Lactose op til	25,00

5 Den aktive bestanddel mikroniseres i en fluidumenergimølle ("fluid energy mill") til et fint partikelstørrelsesområde før blanding med lactose af normal tableletteringskvalitet i en højenergimixer. Pulverblandingen fyldes i en egnet enhedsdosisbeholder som blister eller kapsel til anvendelse i en
10 hensigtsmæssig inhalations- eller insufflationsindretning.

Affiniteten hos forbindelsen ifølge opfindelsen for det stryknin-ufølsomme glycinbindingssted blev bestemt ved proceduren ifølge Kishimoto H. et al., J. Neurochem. 1981, 37, 1015-1024. Ved denne test viste forbindelsen ifølge eksempel
15 2 sig at have en pK_1 -værdi på 8,5.

Evnen hos forbindelser ifølge opfindelsen til at inhibere NMDA-inducerede konvulsioner i mus blev bestemt ved proceduren ifølge Chiamulera C. et al., Psychopharmacology 1990, 102, 551-552. Ved denne test undersøgte forbindelsens evne
20 til at inhibere de generaliserede anfald, der blev induceret af en intracerebroventrikulær injektion af NMDA i mus, ved en række dosisniveauer. Ud fra disse resultater beregnedes den dosis, der krævedes for at beskytte 50% af dyrene mod den konvulsive virkning af NMDA. Dette, udtrykt som mg/kg, betegnes ED_{50} -værdien.
25

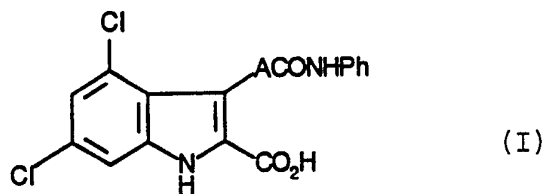
I nedenstående tabel er anført repræsentative resultater opnået for forbindelser ifølge opfindelsen indgivet ved intravenøs og oral administration.

	Eks. nr.	ED ₅₀ iv	mg/kg po
	1	0,7	0,3-1
	3	0,06	5,98
5	5	0,3	3,2
	6	0,3	10

Forbindelserne ifølge opfindelsen er i det væsentlige ikke-toksiske i terapeutisk anvendelige doser. Fx gav forbindelsen ifølge eksempel 3 således ingen uheldige bivirkninger, når den blev administreret til rotter og mus i doser på 3-30 mg/kg iv eller 30-300 mg/kg oralt.

PATENTKRAV

1. 3-Substitueret 2-carboxy-indolderivat med formlen (I)



15 hvor A betegner en usubstitueret ethenylgruppe i trans- (E)-konfigurationen, eller et fysiologisk acceptabelt salt eller en metabolisk labil ester deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at det fysiologisk acceptable
20 salt deraf er natriumsaltet.

3. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den metabolisk labile ester er ethylesteren.

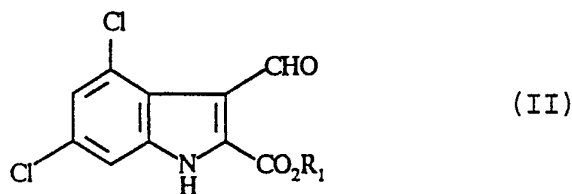
4. Forbindelse ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den metabolisk labile ester er
2-(4-morpholino)ethylesteren.

5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4 til
5 anvendelse i terapi.

6. Anvendelse af en forbindelse ifølge et hvilket som helst
af kravene 1-4 til fremstilling af et lægemiddel til modvirk-
ning af virkningerne af excitatoriske aminosyrer på NMDA-re-
ceptorkomplekset.

10 7. Farmaceutisk præparat,
k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en forbindelse
ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4 i blanding med én
eller flere fysiologisk acceptable bærere eller excipienser.

8. Fremgangsmåde til fremstilling af et 3-substitueret 2-car-
15 boxy-indolderivat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at en indolforbindelse (II)



hvor R_1 er en carboxybeskyttelsesgruppe, omsættes med et
phosphorylid, der er i stand til at omdanne gruppen CHO til
20 gruppen ACONHPh, hvor A er som defineret i krav 1, om nødven-
digt eller ønsket efterfulgt af ét eller flere af følgende
trin:

- (1) fjernelse af carboxybeskyttelsesgruppen;
- (2) omdannelse af den resulterende forbindelse med formlen
25 (I) eller det carboxybeskyttede derivat deraf til et
salt eller en metabolisk labil ester deraf.