
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8004332**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Neuroleptische middelen.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D471/04, A61K31/445.
- ⑦1 Aanvrager: Pfizer Inc. te New York.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8004332.
- ②2 Ingediend 29 juli 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 30 juli 1979.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 61573 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 3 februari 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Neuroleptische middelen.

De succesvolle behandeling van schizofreen gedrag onder toepassing van antipsychotische kalmeringsmiddelen, zoals chloorpromazine heeft het onderzoek gestimuleerd om andere neuroleptische middelen te vinden met verbeterde biologische profielen. Een dergelijke klasse van verbindingen zijn de hexahydropyrido-4,3-bindolen. De basis ringstructuur heeft de formule 4 van het formuleblad en de stereochemie op de plaatsen 4a en 9b kan cis of trans zijn. Voorbeelden van hexahydropyrido-indolen die nuttig zijn als kalmeringsmiddelen, neuroleptische middelen, analgetica, sedatieven, spierverslappers en hypotensieve middelen zijn wel bekend.

Gevonden werd nu dat nieuwe hexahydro trans 4a,9b-pyrido-4,3-bindolen gesubstitueerd op de 5-plaats met een arylgroep en op de 2-plaats met een aminoalkylgroep of een amidoalkylgroep krachtige neuroleptische activiteit vertonen.

De neuroleptische middelen volgens de uitvinding zijn (+) enantiomere, een mengsel van (+) en (-) enantiomere of (+) racemische hexahydro trans 4a,9b-pyridoindolderivaten van de formule 1 en de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan.

De optisch zuivere (-) enantiomere derivaten van de formule 1 hebben aanzienlijk minder neuroleptische activiteit dan de overeenkomstige (+) enantiomeren of racemische mengsels. Daarom worden de zuivere (-) enantiomeren van de uitvinding uitgestoten, maar hun mengsels met verschillende hoeveelheden van de (+) enantiomeren vallen er wel onder.

In de zojuist genoemde formule 1 stelt m de waarde 2-9 voor, X en Y zijn onafhankelijk van elkaar H of F, en R is waterstof, alkyl met 1-3 koolstofatomen, alkanoyl met 1-3 koolstofatomen, alkoxycarnonyl met 2-3 koolstofatomen,

benzoyl, fenylsulfonyl of de monogesubstitueerde vorm van benzoyl of fenylsulfonyl, waarbij de substituent F, Cl, Br of OCH_3 is.

Voorkeursuitvoeringsvormen omvattende

5 volgende derivaten:

(+) of (+) 2-(N-acetyl 1'-amino-n-but-4'-yl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-trans-4a,9b-1(H)-pyrido/4,3-b7indool van de (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 4, NHR is NHCOCH_3 , X is F en Y is F;

10 (+) of (+) 2-(N-acetyl 1'-amino n-pent-5'-yl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-trans 4a, 9b-(H)-pyrido/4,3-b7indool van de (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 5, NHR is NHCOCH_3 , X is F en Y is F;

15 (+) of (+) 2-(N-acetyl) 1'-amino n-hex-6'-yl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-trans-4a,9b-1(H)-pyrido/4,3-b7indool van de (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 6, NHR is NHCOCH_3 , X is F en Y is F;

20 (+) of (+) 2-(N-acetyl 1'-amino n-hept-7'-yl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-trans 4a,9b-1(H)-pyrido/4,3-b7indool van (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 7, NHR is NHCOCH_3 , X is F en Y is F;

25 (+) of (+) 2-(N-acetyl 1'-amino n-oct-8'-yl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-trans 4a,9b-1(H)-pyrido/4,3-b7indool van (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 8, NHR is NHCOCH_3 , X is F en Y is F.

(+) of (+) 2-(N-acetyl 1'-amino n-non-9'-yl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-1(H)-pyrido/4,3-b7indool van (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 9, NHR is NHCOCH_3 , X is F en Y is F.

30 (+) of (+) 2-(N-benzoyl 1'-amino n-but-4'-yl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-trans 4a,9b-1(H)-pyrido/4,3-b7indool van (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 4, NHR is NHCOPh , X is F en Y is F;

35 (+) of (+) 2-/N-(o-methoxybenzoyl) 1'-amino n-but-4'-yl/ 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro

trans 4a,9b-1(H)-pyrido[4,3-b]indool van (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 4, NHR is $\text{NHCOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3(o)$, X is F en Y is F;

(+) of (+) 2-(N-ethoxycarbonyl 1'-amino n-but-4'-yl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9a-hexahydro-trans-4a,9b-1(H)-pyrido[4,3-b]indool van (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 4, NHR is HCOOC_2H_5 , X is F en Y is F;

(+) of (+) 2-(N-acetyl 1'-amino n-but-4'-yl) 5-fenyl 2,3,4,4a,9b-hexahydro trans 4a,9b -1(H)-pyrido[4,3-b]-indool van (+) enantiomere of racemische formule 1 waarin m is 4, NHR is NHCOCH_3 en X en F beide waterstof.

De uitvinding omvat ook farmaceutische samenstellingen van farmaceutisch aanvaardbare dragers en derivaten van de formule 1, die gebruikt kunnen worden als neuroleptische middelen evenals een werkwijze ter behandeling van psychosen van een patient door toediening van een effectieve hoeveelheid van een derivaat van de formule 1 aan de patient.

De derivaten kunnen worden gesynthetiseerd door eerst het bekende uitgangsmateriaal pyrido[4,3-b] indool van de formule 2 te laten reageren met het afgestemde halogenide zoals beschreven in reaktie 1 van schema A of met het zure reagens zoals weergegeven in reaktie 4 van schema B waarna men de zijketens van deze koppelingsprodukten modificeert.

In schema A, dat de bereiding van hexahydro trans pyridoindolderivaten van de formule 1 weergeeft, heeft m de eerder gegeven betekenis en stelt Hal chloor, broom, p-tolueensulfonyl of methaansulfonyl voor.

Reaktie 3a in schema A is een acylering of sulfonylering, wanneer R een acyl of sulfonylgroep is. Reaktie 3b is een alkylering, wanneer R een alkylgroep is.

Reaktie 1 is de koppeling van de afgestemde zijketenleverancier en de pyridoindoolkern en is wel bekend in de techniek. Het produkt van de reaktie is het nitril tussenprodukt van de formule 3, dat verder moet worden gemodificeerd ter

verkrijging van een derivaat van de formule 1. De reacties 2 en 3 illustreren deze omzetting en zijn ook wel bekend.

Reaktie 1 kan worden uitgevoerd door bij omgevings-temperatuur tot terugvloei-temperatuur ongeveer een equimolaire hoeveelheid van het uitgangs pyridoindool van de formule 2 te laten reageren met de zijketenleverancier in een inert polair oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, tetrahydrofuran, glyme, lagere alkylketon, dimethylformamide, of dimethylsulfoxyde, dat tenminste een quimolaire hoeveelheid neutraliseringsmiddel bevat, zoals natriumbicarbonaat, pyridine of triethylamine en waarbij men de reaktie laat voortschreiden, tot deze nagenoeg voltooid is. Het produkt van de reaktie, het nitriltussenprodukt, kan worden gezuiverd onder toepassing van standaardmethodes, zoals extractie, kristallisatie, chromatografie of elke combinatie ervan.

Reaktie 2 is de reductie van het nitril tussenprodukt tot een derivaat van de formule 1, waarin NHR een ongesubstitueerd amine NH_2 is. Zij kan worden uitgevoerd onder toepassing van bekende reagentia zoals siliciumaluminiumhydride in ether of tetrahydrofuran of waterstof boven palladium op kool of andere dergelijke katalysator in methanol, ethanol of ethylacetaat.

Het primaire aminederivaat kan worden omgezet in een derivaat van de formule 1, waarin R anders is dan waterstof door gebruik te maken van de samenstellingsreaktie 3 (reaktie 3a resp. 3b zoals hieronder weergegeven).

Om een derivaat te bereiden van de formule 1, waarin R een acyl of sulfonylgroep is, dat wil zeggen alkanoyl, alkoxycarbonyl, benzoyl, fenylsulfonyl of de mono gesubstitueerde vorm van benzoyl of fenylsulfonyl, acyleert of sulfoneert men het primaire aminederivaat van de formule 1 onder toepassing van een Schotten-Baumann of dicyclohexyldiamide (DCC) "acylerings" reaktie. De Schotten-Baumann "acylering" kan worden uitgevoerd door het primaire aminederivaat te laten reageren met het geschikte acyl of sulfonylhalogenide (Cl, Br) in een inert oplosmiddel, zoals methyleenchloride, lagere alkylketon, dimethylformamide

of dimethylsulfoxyde, dat een neutraliseringsmiddel bevat zoals natriumbicarbonaat, pyridine of triethylamine. De DCC "acylering" kan worden uitgevoerd door het primaire aminederivaat te laten reageren met het carbon- of sulfonzuur, dat overeenkomt met de gewenste acyl of sulfonylgroep en met DCC in een oplosmiddel, zoals methyleenchloride, chloroform, diethylether of tetrahydrofuran. Het produkt van elk dezer methodes kan worden gezuiverd onder toepassing van standaardtechnieken zoals extractie, kristallisatie, kolomchromatografie of elke combinatie ervan.

Een derivaat van de formule 1, waarin R alkyl is, wordt bereid door het primaire aminederivaat van de formule 1 te monoalkyleren. Men voegt bijvoorbeeld een equivalent van het alkylchloride, bromide, jodide of sulfaat toe aan het primaire aminederivaat in een inert oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, glyme of tetrahydrofuran, dat een neutraliseringsmiddel bevat, zoals natriumbicarbonaat, pyridine of triethylamine. Het gealkyleerde derivaat wordt gezuiverd onder toepassing van standaardmethodes, zoals extractie, kristallisatie, kolomchromatografie of een combinatie ervan.

Schema 3 stelt een andere route voor ter bereiding van derivaten, waarin R waterstof of een alkyl is en waarin m de eerder gegeven betekenis heeft.

Reactie 4 is de koppeling van het uitgangsmateriaal pyridoindool van de formule 2 met het zure reagens ter verkrijging van het acylaat. De koppelingsomstandigheden zijn wel bekend. Het uitgangsmateriaal pyridoindool wordt behandeld met het zure reagens in aanwezigheid van dicyclohexylcarbodiimide (DCC omstandigheden) in een oplosmiddel, zoals chloroform, methyleenchloride, diethylether of tetrahydrofuran, totdat de koppeling nagenoeg voltooid is. Anderzijds kan men het uitgangsmateriaal pyridoindool behandelen met het acylhalogenide overeenkomend met het zure reagens onder de boven beschreven Schotten-Baumann omstandigheden. Het acylaat wordt gezuiverd onder toepassing van standaardmethodes zoals extractie, kristallisatie, kolomchromatografie of elke combinatie ervan.

Reaktie 5 is de omzetting van het acylaat in het gewenste derivaat van de formule 1. Gebruik van een reductiemiddel, zoals lithiualuminiumhydride in een inert oplosmiddel, zoals ether, tetrahydrofuran of glyme zal de amidefuncties
 5 reduceren op zowel de 2-plaats en het CONHR tot de gewenste aminefuncties. Na afschrikken van het resterende hydride met een reagens zoals water, alcohol of een gehydrateerd anorganisch zout, kan men het derivaat zuiveren onder toepassing van standaardmethodes zoals extractie, kristallisatie, kolomchromatografie
 10 of elke combinatie ervan.

Het zure reagens kan men bereiden door koppelen van het geschikteamine HNHR met het geschikte half zure, half ester $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{m-2}\text{CO}_2\text{CH}_3$ onder DCC of Schotten-Baumann omstandigheden, gevolgd door hydrolyse van de esterfunctie van de verkregen half
 15 ester, half-amide.

De optisch aktieve of racemische derivaten kan men bereiden onder toepassing van de overeenkomstige optisch aktieve of racemische uitgangsmateriaal pyridoindolen. De racemische derivaten kunnen ook worden opgelost onder toepassing van methodes
 20 die bekend zijn in de techniek voor het oplossen van racemische amines, zie bijvoorbeeld Fieser c.s. "Reagents for Organic Synthesis" Wiley & Zn, Inc., New York (1967), deel 1, blz. 977 en de hierin genoemde referenties. De vorming van het aminezout onder toepassing van D-pyroglutaminezuur levert bijvoorbeeld de diastereoisomeren,
 25 die dan kunnen worden gescheiden door fraktionele kristallisatie. Het opgeloste (+) enantiomeer kan worden verkregen door het opgeloste zout aante basen.

De farmakologisch aanvaardbare zouten van de derivaten kunnen worden bereid door reaktie met ongeveer 1 equivalent van een organisch of mineraal zuur in hetzij waterige of
 30 niet-waterige oplossing. Onder dergelijke zuren vallen zoutzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, zwavelzuur, fosforzuur, azijnzuur, melkzuur, citroenzuur, wijnsteenzuur, barnsteenzuur, maleïnezuur en gluconzuur. De zouten kunnen worden geïsoleerd door
 35 verwijdering van het oplosmiddel in vacuo of in een geschikt

geval door precipitatie.

De derivaten zijn nuttig als neuroleptische middelen bij de behandeling van geestelijke afwijkingen en ziektes, waaronder chizofrenie, psychosen en neurosen. De symptomen die een dergelijke behandeling vereisen zijn onder andere angst, agressie, opwinding, neerslachtigheid, hallucinaties, spanningen en emotionele of sociale terugtrekking. In het algemeen vertonen de derivaten een hoofd kalmeringswerking, maar hebben geringere neveneffecten dan de medicamenten, die men thans gebruikt.

De derivaten kunnen worden gerecepteerd in een aantal farmaceutische samenstellingen, die het derivaat alleen bevatten of in combinatie met farmaceutische dragers, zoals inerte vaste verdunningsmiddelen, waterige oplossingen of verschillende niet-giftige organische oplosmiddelen en in doseringsvormen zoals gelatinecapsules, tabletten, poeders, zuigtabletten, siropen, injecteerbare oplossingen en dergelijke. Onder dergelijke dragers vallen water, ethanol, gelatines, lactose, zetmelen, plantaardige oliën, petroleumgelei, gommen, glycolen, talk, benzoylalkoholen en andere bekende dragers voor medicamenten. Desgewenst kunnen deze farmaceutische preparaten nog verdere materialen bevatten zoals conserveringsmiddelen, bevochtigingsmiddelen, stabiliseringsmiddelen, smeermiddelen, absorptiemiddelen, bufferingsmiddelen en isotonische middelen.

De derivaten kunnen worden toegediend aan een patient die behandeling behoeft op een aantal conventionele wijzen van toediening zoals oraal, intraveneus, intramusculair, subcutaan of intraperitoneaal. In het algemeen zullen aanvankelijk kleine doses worden geadministreerd met een geleidelijke toename ervan tot een optimum niveau is bepaald. Zoals met ieder geneesmiddel echter zal de bepaalde dosis, het recept en de wijze van toediening variëren met de leeftijd, het gewicht en de response van de bepaalde patient en zal afhangen van de beoordeling van zijn huisarts.

Bij de gebruikelijke behandelingsgang zal een

dosis van een derivaat van ongeveer 0,1 - 100 mg per dag een effectieve behandeling leveren voor een menselijke patient. Wanneer het derivaat een langdurig effect heeft, kan de dosis om de andere dag worden toegediend of in één of twee verdeelde doses per week.

De kalmeringsactiviteit van de derivaten kan worden bepaald onder toepassing van de wel bekende standaard-procedure van antagonisme van amfetamine inducerende symptomen in ratten. Deze methode heeft uitstekende korrelatie met menselijke doelmatigheid en wordt beschreven in J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, 339 (1966) en in et al., Nature, 200, 178, (1963). Zoals hieronder geïllustreerd toont deze methode dat de derivaten uitstekende kalmeringsactiviteit hebben in vergelijking met het standaard proefmedicament chloorpromazine.

De zo genoemde "intrinsieke" kalmeringsactiviteit van de derivaten kan worden bepaald onder toepassing van de methode beschreven in Biochem. Pharmacol., 27, 307 (1978). Het vermogen van het geneesmiddel om H^3 -spiroperidolbinding aan dopaminereceptoren te inhiberen wordt gemeten en de resultaten korreleren met de relatieve farmakologische potenties van geneesmiddelen die het gedrag beïnvloeden dat gemedicamenteerd wordt door dopaminereceptoren (zie Molecular Pharmacol., 12, 800 (1976)). Zoals hieronder weergegeven toont deze intrinsieke methode dat de derivaten uitstekende neuroleptische activiteit hebben.

De uitvinding zal nu op niet beperkende wijze worden geïllustreerd met de volgende voorbeelden.

Voorbeeld I

(+)-2-(1'-cyano n-prop-3'-yl) 5-p-fluorfenyl
8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-
1(H)-pyrido[4,3-b]indool (nitril tussenprodukt 1)

Men kookt een geroerde suspensie van 1 g (3,49 mmol) 8-fluor 5-(p-fluorfenyl) 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-1(H)-pyrido[4,3-b]indool (uitgangsmateriaal pyridoindool sm), 0,723 g (4,88 mmol) gamma-broombutyronitril, 2,1 g (20,9 mmol) watervrije natriumcarbonaat, 0,289 g (1,74 mmol) kaliumjodide in 40 ml methyl-

isobutylketon onder stikstof aan een terugvloeiakoeler gedurende 16 uur. Men koelt het reaktiemengsel tot kamertemperatuur en dampst in vacuo droog. De verkregen witte vaste stof verdeelt men tussen 40 ml water en 50 ml chloroform. Men scheidt de fasen en
 5 extraheert de waterige fase met 50 ml chloroform. Men combineert de organische lagen, droogt boven magnesiumsulfaat, en verdampt in vacuo ter verkrijging van een bleekgele olie. Behandeling van de olie met chloorwaterstofgas in 40 ml aceton geeft bij filtra-
 10 tie en wassen met 10 ml aceton 0,813 g (60 %) van de titel-
 verbinding als de witte vaste stof met smeltpunt 245-249°C (HCl-zout).

CHN analyse: Berekend voor $C_{21}H_{21}N_3F_2 \cdot HCl$;

C = 64,67 %; H = 5,42 %; N = 10,77 %

Gevonden: C = 64,38 %; H = 5,71 %; N = 10,71 %

15 Voorbeeld II

(±)2-(4'-amino n-but-4'-yl) 5-(p-fluorfenyl)
 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-
1(H)-pyrido[4,3-b]indool (derivaat 2)

Aan een geroerde suspensie van 0,167 g (4,4 mmol)

20 lithiualuminiumhydride in 35 ml diethylether voegt men onder stikstof 0,781 g (2,0 mmol) van het nitril tussenprodukt van voorbeeld I toe met een snelheid voldoende om de reaktietemperatuur op 28-30°C te houden (15 min.). Men voegt 1,2 g (4 mmol)

Glaubers zout ($Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$) portiegewijs in de loop van 10 min.

25 Men filtreert de witte vaste stof af en wast met 10 ml diethylether en verdampt het filtraat in vacuo ter verkrijging van een bleekgele olie. Behandeling van de olie met chloor-
 waterstof in 35 ml ether geeft bij filtratie en wassen met 20 ml
 ether 0,498 g (64 %) van de titelverbinding als een witte vaste
 30 stof met smeltpunt 224-227°C (HCl zout).

CHN analyse: Berekend voor $C_{21}H_{25}N_3F_2 \cdot 2.5H_2O \cdot HCl$;

C = 53,28 %; H = 6,38 %; N = 8,87 %

Gevonden: C = 52,98 %; H = 5,94 %; N = 8,66 %

35

8004332

Voorbeeld III

(+)-2-(N-acetyl 1'-amino n-but-4'-yl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-1(H)-pyrido[4,3-b]indool
(derivaat 3)

5

Aan een geroerde oplossing van 0,315 g (0,803 mmol) van het derivaat 2 van voorbeeld II, 0,44 ml (3,2 mmol) triethylamine en 10 ml methyleenchloride voegt men onder stikstof bij 2°C (ijsbad) 0,063 ml (8,8 mmol) acetylchloride in 5 ml methyleenchloride toe met een snelheid voldoende om de reaktietemperatuur op 2-5°C te houden. Na roeren bij kamertemperatuur gedurende 2 uur giet men het reaktiemengsel uit in 30 ml verzadigde natriumbicarbonaatoplossing. Men scheidt de fasen en extraheert de waterige fase met 30 ml methyleenchloride. Men combineert de organische lagen, droogt met magnesiumsulfaat en verdampt in vacuo ter verkrijging van een bleekgele olie. Behandeling van de olie met chloorwaterstof in 5 ml isopropanol geeft bij filtratie 0,230 g (65 %) van de titelverbinding als een witte vaste stof met smeltpunt 243-245°C (HCl zout).

20

CHN analyse: Berekend voor $C_{23}H_{27}ON_3F_2 \cdot HCl$;

C = 63,36 %; H = 6,47 %; N = 9,63 %

Gevonden: C = 63,25 %; H = 6,48 %; N = 9,73 %

Voorbeeld IV

25

(+)-2-N-methylsuccinamoyl 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-1(H)pyrido[4,3-b]indool (acylaat 4)

30

Aan een geroerde oplossing van 4a,9b trans 8-fluor 5-(p-fluorfenyl) 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-1(H)-pyrido[4,3-b]indool (uitgangsmateriaal pyridoindool SM), 9 g N-methylsuccinamidezuur (zuurreagens AR4) en 20 ml methyleenchloride voegt men onder stikstof bij 2°C 1 g dicyclohexylcarbodiimide toe. Men roert het mengsel bij 2-4°C gedurende ongeveer 30 min. en daarna bij omgevingstemperatuur gedurende 2 uur. Men koelt het reaktiemengsel dan tot 2°C (ijsbad) en filtreert het witte vaste dicyclohexylureum dan af en wast met 50 ml koud

35

methyleenchloride. Men verdampt het filtraat in vacuo en zuivert het residu door kristallisatie of chromatografie ter verkrijging van de titelverbinding.

Voorbeeld V

(+)-2-(N-methyl 1'-amino n-but-4'-yl) 5-(p-fluorophenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-1(H)pyrido /-4,3-b7indool (derivaat 5)

Aan een geroerde suspensie van 0,2 g lithium-aluminiumhydride in 40 ml diethylether voegt men onder stikstof 1 g van het acylaat 4 van voorbeeld IV toe met een snelheid voldoende om de reaktietemperatuur op 28-30°C te houden. Na roeren gedurende ongeveer 2 uur bij kamertemperatuur voegt men portiegewijs 2 g Glaubers zout ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) toe. Men filtreert de witte vaste stof af en wast met diethylether. Men verdampt het filtraat in vacuo en zuivert het residu door kristallisatie of chromatografie ter verkrijging van de titel-verbinding.

Voorbeelden VI-XVI

De volgende derivaten worden bereid volgens de
werkwijzen van de voorbeelden 1-V en door de geschikte zijketen
leverancier of zuur reagens in de plaats te stellen voordat van
voorbeeld I resp. 4. Andere derivaten kunnen worden bereid door
het geschikt uitgangspyridoindool van de formule 2 in de plaats
te stellen of door de geschikte zijketenleverancier of zuur
reagens in de plaats te stellen van dat van de voorbeelden
I-V.

De pyridoindoolkern die men gebruikt voor bijna alle gesynthetiseerde derivaten is 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-1(H)-pyrido-4,3-b'indool. Bij gevolg wordt, tenzij anders aangegeven, de naam van het derivaat van elk van de volgende voorbeelden gegeven als de 2-plaats substituent (de zijketen) en het zal duidelijk zijn dat de bovengenoemde pyridoindoolkern deel uitmaakt van elke naam. Zo is bijvoorbeeld de volledige naam van het derivaat van voorbeeld VI 2-(N-acetyl 2-aminoethyl) 5-(p-fluorfenyl) 8-fluor 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro trans 4a,9b-1(H)-pyrido-4,3-b'indool.

voorbeeld	naam	smpt. °C	empirische formule	analyse	1. Berekend 2. Gevonden	
					H	N
VI	(+)-2-(N-acetyl 2-amino-ethyl) hydrochloridezout	229-33	$C_{21}H_{23}ON_3F_2 \cdot H_2O \cdot HCl$	1. 59,24 2. 59,34	6,15 5,78	9,86 9,97
VII	(+)-2-(N-acetyl 1'-amino-n-prop-3-yl) hydrochloride zout	224-7	$C_{22}H_{25}ON_3F_2 \cdot 1/2 H_2O \cdot HCl$	1. 61,31 2. 61,50	6,08 6,32	9,75 9,30
VIII	(+)-2-(N-acetyl 1'-amine-n-pent-5'-yl) hydrochloride zout	237-40	$C_{24}H_{29}ON_3F_2 \cdot H_2O \cdot HCl$	1. 61,59 2. 61,82	6,89 6,40	8,97 8,80
IX	(+)-2-(N-acetyl 1'-amino-n-hex-6'-yl) hydrochloride zout	204-8	$C_{25}H_{31}ON_3F_2 \cdot 2H_2O \cdot HCl$	1. 60,05 2. 60,13	7,00 6,58	8,40 8,33
X	(+)-2-(N-acetyl 1'-amino-n-hept-7'-yl) hydrochloride zout	217-21	$C_{26}H_{33}ON_3F_2 \cdot 1 \frac{1}{4} H_2O \cdot HCl$	1. 62,39 2. 62,41	7,24 7,09	8,39 8,34
XI	(+) enantiomeer van 2-(N-acetyl 1'-amino-n-but-4-yl) (derivaat 3) hydrochloride zout	253-6	zelfde als derivaat (3)			

voorbeeld	naam	smpt. °C	empirische formule	analyse zelfde als derivaat 3	1. Berekend 2. Gevonden	
					C	H N
XII	(-) enantiomeer van 2-(N)-acetyl 1'-amino n-but-4'-yl (derivaat 3) hydrochloride zout	255-8				
XIII	(+) 2-(N-benzoyl 1'-amino n-but-4'-yl) hydrochloridezout	259-62	$C_{28}H_{29}ON_3F_2 \cdot 2H_2O \cdot HCl$	1. 62,97 2. 63,11	6,22 6,00	7,86 8,03
XIV	(+) 2-(N-ethoxycarbonyl 1'-amino n-but-4'-yl) hydrochloridezout	amorf	$C_{24}H_{29}O_2N_3F_2 \cdot 1/2 H_2O \cdot HCl$	1. 60,68 2. 60,46	6,57 6,49	8,87 8,79
XV	(+) 2-N-(o-methoxybenzoyl) 1'-amino n-but-4'-yl hydrochloridezout	schuim	$C_{29}H_{31}O_2N_3F_2 \cdot H_2O \cdot HCl$	1. 63,78 2. 63,50	6,27 6,13	7,69 7,55
XVI	(+) 2-(N-p-tolueensulfonyl 1'-amino n-but-4'-yl) hydrochloridezout	amorf	$C_{28}H_{31}O_2N_3SF_2 \cdot 1/2 H_2O \cdot HCl$	1. 60,36 2. 60,13	5,97 6,00	7,54 7,25
XVII	(+) 2-(N-acetyl 1'-amino n-but-4'-yl) 5-fenyl 2,3,4,4a,9b-hexahydro trans 4a,9b-1(H)-pyrido[4,3-b]indool	238-240	$C_{23}H_{29}ON_3 \cdot HCl \cdot 1 1/4 H_2O$	1. 65,38 2. 65,34	7,63 7,09	9,94 9,86

Voorbeeld XVIIIantagonisme van amfetaminesymptomen bij ratten
Proefprocedures en resultaten

De effecten van de bovengenoemde voorbeelden van
 5 derivaten op prominente amfetamine inducerende symptomen werden
 bestudeerd bij ratten vdgens een waarderingsschaal gemodeleerd
 maar die gerapporteerd door Quinton en Halliwell en Weissman.
 Ratten werden individueel geplaatst in een overdekte plastic
 10 kooi van 26 x 42 x 16 cm. Na een korte periode van acclimatisering
 van de kooi, werden de ratten in elke groep, gewoonlijk vijf
 dieren per dosis niveau, subcutaan behandeld met een gekozen
 dosis van het te beproeven derivaat. Zij werden dan behandeld
 1, 5 en 24 uur later met d-amfetaminesulfaat, 5 mg per kg
 lichaamsgewicht intraperitoneaal. 1 uur nadat amfetamine is
 15 gegeven, wordt elke rat bekeken op het karakteristieke amfetamine-
 gedrag van beweging rond de kooi. Op basis van dosis-response
 gegevens na amfetamine is het mogelijk de effectieve dosis van
 de verbinding te bepalen nodig om het karakteristieke amfetamine-
 gedrag van kooibeweging voor 50 % van de te beproeven ratten
 20 ($.ED_{50}$) te antagoniseren of te blokkeren. De waarderingstijd
 die men kiest valt samen met de piekwerking van amfetamine,
 die 60-80 min. is na de dosering. De resultaten (ED_{50}) van de
 proeven op de derivaten van de voorbeelden II, III, VI-XVII
 en subcutaan toegediend chloorpromazine, een vergelijkings-
 25 medicament, zijn weergegeven in de volgende tabel A.

Tabel A
rat amfetamine proef

		ED ₅₀ (mg/kg)		
Voorbeeld		1 uur	5 uur	24 uur
5	II	17,7	4,5-11,5	17,7
	III	0,02	0,006	0,66
	VI	0,11	0,36	1
	VII	NT	NT	NT
	VIII	0,01	0,004	0,4
10	IX	0,023	0,002	0,032
	X	0,09	0,018	0,05
	XI	0,02	0,006	0,28
	XII (-)			
	enantiomeer 1		1	1
15	XIII	0,1-0,3	0,01-0,03	0,3-1
	XIV	0,05	0,02	0,3
	XV	0,45	0,18	1
	XVI	1	1	NT
	XVII	1,0-0,1	1,0-0,1	1,0-0,1
20	chloorpromazine	5,3	8,5	32 (s.c.)

NT is niet beproefd.

Voorbeeld XIX

inhibitie van H³-spiroperidolbinding aan
dopaminereceptoren

25 Proefprocedures en resultaten

De relatieve affiniteit van de derivaten voor receptoren werd bestudeerd onder toepassing van H³-spiroperidol (spiperone) als de gemerkte ligande volgens de methode van Biochem Pharmacol, 27, 307-316 (1978). De procedure is als volgt:

- 30 Men onthoofd ratten (mannelijke Sprague-Dawley CD van 250-300 g, gekweekt in Charles River Laboratories, Wilmington MA) en ontleed de hersens onmiddellijk op een ijskoude glasplaat ter verwijdering van het corpus striatum (100 mg per hersen). Weefsel wordt gehomogeniseerd in 40 volumina (1 g + 40 ml) ijs-

koude 50 mmolair Tris (tris /-hydroxymethyl/aminomethaan;
 (THAM) ·HCl buffer pH 7,7. Het homogenisaat wordt tweemaal
 gecentrifugeerd bij 50.000 g (20.000 omwentelingen per min.)
 gedurende 10 min. met herhomogenisatie van de tussentijdse
 5 pil in verse THAM buffer (zelfde volume). De eindpil wordt
 voorzichtig weer gesuspenseerd in 90 volumina koude, vers
 bereide (1 week oude) voorraadoplossing van 50 mmol Tris
 buffer van pH 7,6, die 120 mmolair NaCl (7,014 g/l), 5 mmolair
 KCl (0,3728 g/l), 2 mmolair CaCl_2 (0,222 g/l), 1mmolair MgCl_2
 10 (0,204 g/l), 0,1 % ascorbinezuur (1 mg per ml) en 10 micromol
 pargyline (100 microliter voorraadoplossing/100 ml buffer;
 voorraad = 15 mg/10 ml dubbel gedestilleerd water). Ascorbine-
 zuur en pargyline worden dagelijks vers toegevoegd. De weefsel-
 suspensie wordt geplaatst in een waterbad van 37°C gedurende
 15 5 min. om inaktivering van het weefsel monoamine oxydase te
 verzekeren en wordt dan op ijs gehouden totdat het gebruikt wordt.
 Het incubatiemengsel bestaat uit 0,02 ml inhibitor oplossing
 (de gewenste concentratie van het te beproeven derivaat in
 voorraadoplossing), 1,0 ml weefselhomogenisaat en 0,10 ml
 20 merkteken (^3H -spiroperidol, New England Nuclear 23,6 Ci/mmol)
 zodanig bereid dat in het uiteindelijke incubatiemedium (gewoonlijk
 met 17 ml dubbel gedestilleerd water verdunde 2,5 ml voorraad-
 oplossing) 0,5 nonamol wordt verkregen. De buizen worden achter-
 eenvolgens geincubeerd gedurende 10 min. bij 37°C in groepen van
 25 drie, nadat 0,9 ml van elke incubatiebuis gefiltreerd is door
 Whatman FG/B filters onder toepassing van een hoog vacuumpomp.
 Men plaats elk filter in een scintilleringsskolf, voegt 10 ml
 vloeibaar scintilleringsfluor toe en roert elke kolf door krachtig
 ronddraaien gedurende ongeveer 5 sec. Men laat de monsters staan
 30 gedurende de nacht, totdat de filters licht doorlatend worden,
 roert weer om door krachtig ronddraaien en telt dan 1,0 min.
 op radioactiviteit. De binding wordt berekend als fentamolen
 (10^{-15} molen) ^3H -spiroperidol gebonden per mg proteïne.
 Blanco's (dragervloeistof of 1 butaclamol, 10^{-7} M; 4,4 mg opgelost
 35 in 200 ml ijsazijn, daarna verdund tot 2,0 ml met dubbel gedestil-

leerd water voor 10^{-4} M voorraadoplossing, gekoeld gehouden),
 blanco (d-butaclamol, 10^{-7} N; $4,4$ mg/2 ml voor 10^{-4} M voorraad-
 oplossing, zelfde protocol als l-butaclamol) en inhibitor-
 oplossingen worden beproefd in drievoud. De concentratie die de
 5 binding reduceert met 50 % (IC_{50}) wordt bepaald op half-loga-
 rithmisch papier. Onoplosbare medicamenten worden opgelost in
 50 % ethanol (1 % ethanol incubatie).

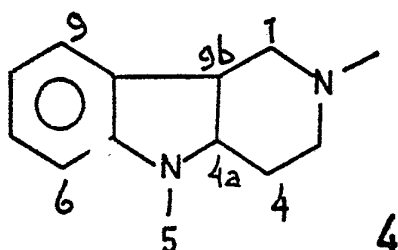
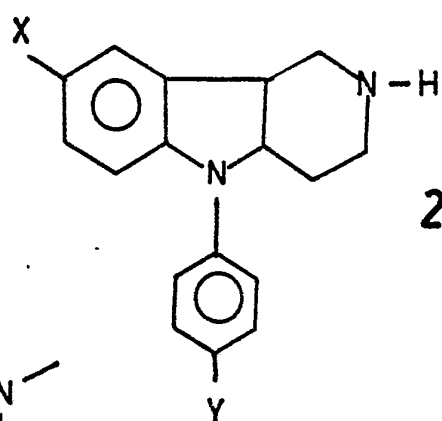
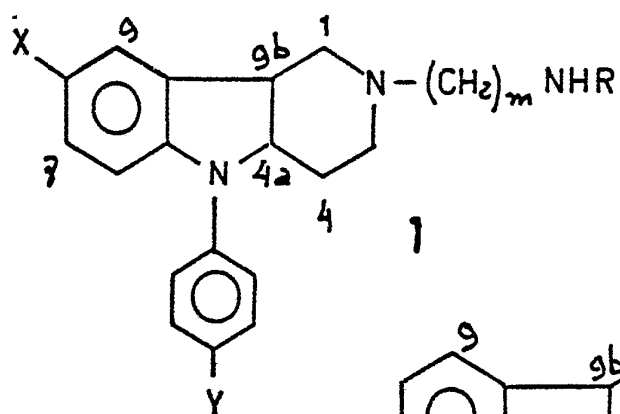
De resultaten onder toepassing van de derivaten
 van de voorbeelden II, III, VI - XVII en subcutaan toegediend
 10 chloorpromazine zijn weergegeven in de volgende tabel B als de
 nonamolaire concentratie vereist om 50 % inhibitie van ^3H -
 spiroperidolbinding te verkrijgen.

Tabel B
inhibitie van ^3H spiroperidol binding aan dopamine receptoren

15	Voorbeeld	IC_{50} (nM)
	II	24
	III	13
	VI	16
	VII	10
20	VIII	9
	IX	8
	X	9
	XI	4,7
	XII	1000
25	XIII	19
	XIV	11
	XV	14
	XVI	27
	XVII	16
30	chloorpromazine	51

C o n c l u s i e s

1. (+) enantiomere, een mengsel van (+) en (-) enantiomere of (+) racemisch hexahydro trans 4a,9b-1(H)pyrido-indoolderivaat van de formule 1 of het farmakologisch aanvaardbare zout ervan, waarin m 2-9 is, X en Y onafhankelijk van elkaar H of F voorstellen en R is H, alkyl met 1-3 koolstofatomen, alkanoyl met 1-3 koolstofatomen, alkoxycarbonyl met 2-3 koolstofatomen, benzoyl, fenylsulfonyl of de mono gesubstitueerde vorm van benzoyl of fenylsulfonyl, waarbij de substituent F, Cl, Br of OCH₃ is.
2. Het (+) enantiomeer of racemisch derivaat van conclusie 1, waarin m = 2, 4, 5, 6 of 7; X en Y zijn F en R is acetyl.
3. Het (+) enantiomeer of racemisch derivaat van conclusie 1 waarin X en Y zijn F, m is 4 en R is o-methoxybenzoyl.
4. Het (+) enantiomeer of racemisch derivaat van conclusie 1, waarin m is 4, X en Y zijn F en NHR is NHCOOC₂H₅.
5. Het (+) enantiomeer of racemisch derivaat van conclusie 1, waarin m is 4, X en Y zijn beide H en R is acetyl.
6. Farmaceutisch preparaat voor gebruik als een neuroleptisch middel, met het kenmerk, dat het bestaat uit een farmaceutisch aanvaardbare drager en een derivaat van conclusie 1.
7. Werkwijze ter bestrijding van psychosen, met het kenmerk, dat men als geneesmiddel een doelmatige hoeveelheid van een derivaat van conclusie 1 toedient.

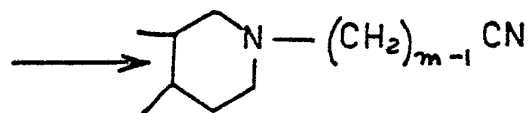


-A-

reactie 1

2

+ $hal (CH_2)_{m-1} CN$



Nitril tussenproduct van
de formule 3

reactie 2

Nitril van de formule 3 $\longrightarrow$ 1 ($R = H$)

reactie
3a of b

1 ($R = H$)



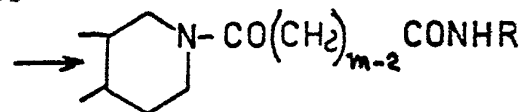
1

-B-

reactie 4

2

+ $HO_2C (CH_2)_{m-2} CONHR$



Acylaat van de formule 5

reactie 5

5



1

8004332

PFIZ.

New York New York New York Amerika