

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 188 170

A bejelentés napja: (22) 82. 05. 21.

(21) (1640/82)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
FR:

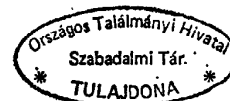
(32)
81. 05. 22.

(31)
(81 10 218)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 03. 28.

Megjelent: (45) 1987. 10. 28.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 401/06



Feltaláló(k): (72)

AUDIAU Francois mérnök, Charenton, LE FUR Gérard, gyógyszerész, Plessis Robinson, FR

Szabadalmaz: (73)

Pharmindustrie, Gennevilliers, FR

(54) ELJÁRÁS 3-[2-(TETRA- VAGY HEXAHIDRO-4-PIRIDIL)-ETIL]-INDOL-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA.

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a (II) általános képletű 3-[2-(tetra- vagy hexahidro-4-piridil)-etil]-indol-származékok és gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására – a képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, és A jelentése 1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil-csoport, vagy R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, és A jelentése 1,2,3,4,5,6-hexahidro-4-piridil-csoport oly módon, hogy egy (III) általános képletű 3-[2-(4-piridil)-etil-indol-származékot – ahol a képletben R és X jelentése a tárgyi körben megadott – önmagában ismert módon redukálnak, azzal a feltétellel, hogy X helyén halogénatomot tartalmazó vegyület katalikus hidrogénezéssel nem állítható elő, és a kapott vegyületet kívánt esetben gyógyászati lag elfogadható savaddíciós sójává alakítják.

Az új vegyületeknek szerotonin-újrafelvételt gátló és szerotonin-leadást serkentő hatása van, ezért elsősorban migrén-ellenes, trombózis-ellenes és timoanaleptikus hatású gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként használhatók fel.

A találmány tárgya eljárás az új, (II) általános képletű 3-[2-(tetra- vagy hexahidro-4-piridil)-etil]-indol-származékok előállítására.

A 2 334 358. számú francia szabadalmi leírásban olyan indolszármazékokat ismertetnek, amelyek a neuronok szerotonin-újráfelvételét specifikusan gátolják, és így pszichotropikus hatású gyógyszerekben alkalmazhatók, elsősorban antidepresszánsokként. A vegyületek közül kiemelkedik az (I) képletű 3-[2-(4-piperidil)-etil]-indol vagy más néven indalpin (Le Fur, G. és munkatársai: Life Sciences, 23, 1959 (1978)).

A találmány szerinti vegyületek (II) általános képletében

R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése hidrogén- vagy halogénatom és A jelentése 1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil-csoport vagy R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése hidrogén- vagy halogénatom és A jelentése 1,2,3,4,5,6-hexahidro-4-piridil-csoport.

Az 1,2,3,4,5,6-hexahidro-4-piridil-csoportot másképpen 4-piperidil-csoportnak nevezik.

Azt találtuk, hogy a (II) általános képletű vegyületek nemcsak gátolják a szerotonin-újráfelvételt az indalpinhoz hasonlóan, hanem serkentik a neuronokban és a vérlemezkékben levő szerotonin felszabadulását.

Ez a kettős hatás azt eredményezi, hogy az új vegyületek intenzívebben és gyorsabban befolyásolják a depressziós állapotot annak következtében, hogy serkentik a neuronok szerotonin-leadását a szinaptikus résben, egyidejűleg gátolják a szerotonin-újráfelvételt. A szerotonin átjutása a vérlemezkéből a vérplazmába a migrén enyhülését eredményezi; emellett a vérlemezkék szerotonintartalmának csökkentése révén megelőzhető az artériás trombózisok képződése.

A találmány szerinti vegyületek előállíthatók a (III) általános képletű 3-[2-(4-piridil)-etil]-indol-származékok redukálásával.

A (III) általános képletű kiindulási anyagok, amelyeket az új tetra- vagy hexahidro-származékok előállításához használunk fel, önmagukban is új vegyületek, kivéve a X és R jelentésében hidrogénatomot tartalmazó vegyületek. A redukciót a következő irodalmi helyen leírt módon hajthatjuk végre: Wawzonek, S. és munkatársai: J. Am. Chem. Soc., 74, 28, (1952).

A találmány szerinti eljárás egy előnyös fogantatási módja szerint a redukciót nátriummal végezzük, egy 1-5 szénatomos alkoholban, például n-butanolban, 80 és 120 °C közötti hőmérsékleten. Ilyen reakciókörülmények között egy teljesen telített termék [(IV) általános képletű vegyület: hexahidro-piridil-(vagy piperidil-) származék] és egy részlegesen telített termék [(V) általános képletű vegyület: 1,2,5,6-tetrahidro-származék] elegye keletkezik.

A kétféle termék elválasztását kromatográfiásan vagy a termékek bázis vagy só alakjában való frakcionált kikristályosításával hajthatjuk végre.

Azok a (IV) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X jelentése hidrogénatom, előállíthatók a megfelelő (III) általános képletű vegyület vagy sója katalitikus hidrogénezésével is. Ezt a hid-

rogénezést közömbös oldószerben, 20 és 100 °C közötti hőmérsékleten és 1-50 bar hidrogénnyomáson hajtuk végre. Oldószerként például valamilyen alkoholt, így metanolt vagy etanolt, vagy valamilyen savat, így ecetsavat alkalmazhatunk. Hidrogénező katalizátorként nikkelt, ródiomot, palládiumot, ruténiumot vagy platínát használhatunk.

A (III) általános képletű kiindulási anyagok előállíthatók (VI) általános képletű indolszármazék és egy (VII) általános képletű piridinszármazék reagáltatásával – a képletekben X és R jelentése a megadott. A reakciót célszerűen ecetsavban hajtuk végre 100-120 °C-on.

A leírt módszerekkel kapott reakcióelegyekből különböző ismert, fizikai (bepárlás, oldószeres extrakció, desztilláció, kristályosítás, kromatográfia és más hasonló) vagy kémiai (sóképzés és a bázis regenerálása és más módszerek) módszereket alkalmazva izoláljuk a tiszta (II) általános képletű vegyületet.

A szabad formában jelenlevő (II) általános képletű vegyületek megfelelő oldószerben ásványi vagy szerves savakkal kezelve savaddíciós sóikká alakíthatók; ezen sók előállítása is a találmány oltalmi körébe tartoznak.

A találmány szerinti megoldást a következő, nem-korlátozó példákkal szemléltetjük.

1. példa

3-[2-(1,2,5,6-Tetrahidro-4-piridil)-etil]-indol

10,3 g 3-[2-(4-piridil)-etil]-indol, (amelyeket a 3 300 506. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állítottunk elő) 400 ml n-butanollal készített oldatát nitrogénatmoszférában körülbelül 90 °C-ra hevítjük. Ezután hozzáadunk 8 g nátriumot részletekben, mágneses keverés közben, és a hőmérsékletet 110 °C-ra emeljük és ezen az értéken tartjuk, amíg a nátrium teljesen feloldódik. Amikor az elegy hőmérséklete a környezeti hőmérsékletre csökken, 400 ml vízbe öntjük, a szerves fázist vízzel mossuk amíg semleges nem lesz, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot összekeverjük 25 ml abszolút etanollal és szilikagélén kromatográfiásan tisztítjuk (eluálószer etanol és dietil-amin 40 : 1 arányú elegye). Ezután kétszer átkristályosítjuk metanolból, így 2,6 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 155 °C.

2. példa

3-[2-(1,2,5,6-Tetrahidro-4-piridil)-2-metil-etil]-indol

Az 1. példában leírttal analóg módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 11,2 g 3-[2-(4-piridil)-2-metil-etil]-indol használnak kiindulási anyagként; szilikagélén végrehajtott kromatografálás (eluálószer etanol és dietil-amin 40 : 1 arányú elegye) és abszolút etanolból való kristályosítás után 3,8 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 125 °C.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: 100 g indol, 450 ml ecetsav és 21,3 g 4- α -metilvinil-piridin (előállítás: Clemo, Hoggarth: J. C. S. 1941, 41-7 szerint) elegyét visszafolyatás közben forraljuk 24 óra hosszat. Az elegyet ezután 1 liter jeges vízbe öntjük, nátrium-hidroxiddal meglúgosítjuk, 3×500 ml etil-acetáttal extraháljuk és a szerves fázist vízzel mossuk. A szerves réteget ezután háromszor extraháljuk 1 n sósavval, a vizes savoldatot etil-acetáttal mossuk, ammóniával meglúgosítjuk és az olajat 2×500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószert lepároljuk csökkentett nyomáson és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk etil-acetáttal eluálva. Toluol és petroléter 1 : 1 arányú kristályosítva a tisztított terméket 11,2 g 3-[2-(4-piridil)-2-metil-etil]-indolt kapunk, amelynek olvadáspontja 115 °C.

3. példa

3-[2-(1,2,5,6-Tetrahidro-4-piridil)-etil]-5-fluor-indol

Az 1. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 12 g 3-[2-(4-piridil)-etil]-5-fluor-indolt használunk kiindulási anyagként. Kromatográfián tisztítva szilikagélén (eluálószer toluol, etanol és dietil-amin 10 : 10 : 1 arányú elegye) 3,5 g 3-[2-(1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil)-etil]-5-fluor-indolt kapunk, amelynek fumársavas észtere 208-210 °C-on olvad.

A kiindulási anyagot a 2. példában leírthoz hasonló módon állítjuk elő. 9,5 g 5-fluor-indolt (előállítás: a 879 619. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint) és 11 g 4-vinil-piridint 50 ml ecetsavban visszafolyatás közben forralunk 6 óra hosszat. Az elegyet ezután 300 g darabokra tört jégre öntjük és 20%-os kálium-karbonát oldattal meglúgosítjuk. Csapadék képződik, amelyet kinyomkodunk és néhányszor vízzel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárítjuk. 12 g 3-[2-(4-piridil)-etil]-5-fluor-indolt kapunk, amelynek olvadáspontja 128 °C.

4. példa

3-[2-(4-piperidil)-2-metil-etil]-indol

A 2. példában leírttal analóg módon járunk el. A 3-[2-(1,2,5,6-tetrahidro-4-piperidil)-2-metil-etil]-indol eluálása után etanol és dietil-amin 9 : 1 arányú elegyével kromatografálunk. Abszolút etanoltól kristályosítva 2,3 g 3-[2-(4-piperidil)-2-metil-etil]-indolt kapunk, amelynek olvadáspontja 150 °C.

5. példa

3-[2-(4-piperidil)-2-metil-etil]-indol-hidro-klorid

0,8 g 3-[2-(4-piridil)-2-metil-etil]-indolt 20 ml ecetsavban, 60 °C hőmérsékleten katalitikusan hidrogenezünk atmoszférikus nyomáson 15 óra hosszat, 0,4 g platina-oxid katalizátor jelenlétében. Ezután a katalizátor szűréssel eltávolítjuk és a szűrletet bepároljuk. A maradékot kromatográfián

tisztítjuk szilikagélén (eluálószer etanol és dietil-amin 9 : 1 arányú elegye). 0,25 g 3-[2-(4-piperidil)-2-metil-etil]-indolt kapunk, amelyet etanolban hidrokloridjává alakítunk. 0,15 g hidrokloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 210 °C.

Farmakológiai tulajdonságok

Ismeretes, hogy a vérlemezkék szerotonin-újrafelvételére jó modellje a neuronok szerotonin-újrafelvételének (Tuomisto, J.: J. Pharm., Pharmac., 26, 92 (1974)). Gyógyszerek hatásának vizsgálata során nagy jelentősége van a vérlemezkéket felhasználó módszereknek, mivel ezek emberi sejt alkalmazásán alapulnak, így megfelelő előrejelzésre alkalmasak.

A találmány szerinti vegyületek szerotonin-újrafelvételt gátló és szerotonin-leadást serkentő hatását emberi vérlemezkéken vizsgáltuk, David, J. L. és munkatársai módszerével [Platelet Function and Thrombosis, a Review of Methods, 335. oldal, Plenum Press, London (1972)].

1. A szerotonin-újrafelvétel gátlása

Az eredményeket az 50%-os inhibíciós dózisnak megfelelő I_{50} -értékben fejezzük ki, amely azt a dózist mutatja mikromól/literben, amely a szerotonin-újrafelvételt 50%-kal csökkenti.

2. A szerotonin-leadás serkentése

Az új vegyületek szerotonin-leadást serkentő hatását 5×10^{-5} mól/l koncentrációban vizsgáljuk. A kapott eredményeket a szerotonin-leadás százalékos növekedésében fejezzük ki a kontrollhoz viszonyítva.

Az eredményeket a következő táblázatban szemléltetjük. A táblázat összehasonlításként tartalmazza két referenciavegyülettel (imipramin és p-klór-amfetamin), valamint indalpinnal kapott eredményeinket is.

Táblázat

Vegyület	A szerotonin-újrafelvétel gátlása	A szerotonin-leadás százalékos növekedése
	I_{50} (mikromól/l)	5×10^{-5} mól/l koncentrációnál
1. példa terméke	0,055	85
2. példa terméke	0,04	68
4. példa terméke	0,01	76
Indalpin	0,035	22
Imipramin	0,4	13
p-klór-amfetamin	12	51

A táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek nemcsak erőteljesen gátolják a szerotonin-újrafelvételt (aktivitásuk azonos az indalpinével), hanem ezen felül a szerotonin-leadást hatékonyan serkentik, még a p-klór-amfetaminnál is nagyobb mértékben.

A találmány szerinti vegyületek azért igen jelentősek, mert a p-klór-amfetaminhoz hasonlóan ser-

kentik a szerotonin-leadást, anélkül azonban, hogy az amfetaminra jellemző egyéb farmakológiai hatásokat (anorexia, hipermotilitás) mutatnák.

Toxikológiai tulajdonságok

A vegyületek akut toxicitását him CD₁ (Charles RIVEF) egereken határoztuk meg orális adagolással. 3 napi, kumulatív módszerrel végzett megfigyelés után [Reed, J. J. és munkatársai: Am. J. Hyg. 27, 493, (1938)] a számított LD₅₀ érték 600 mg/kg-nak adódott az 1. és 2. példa szerinti vegyületekre és körülbelül 400 mg/kg-nak a 4. példa szerinti vegyületre.

A találmány szerinti vegyületek 100 mg/kg adagban atoxikusak és egerek számára viszonylag nem-mérgező anyagok.

Terápiás felhasználás

A találmány szerinti vegyületek és gyógyászati-lag elfogadható sóik emberek kezelésében felhasználhatók tabletták, kapszulák, zselatinnal bevont pirulák, szuppozitóriumok vagy megiható, vagy injekciós oldatok és más készítmények alakjában, a szerotonin-függő vascularis tónus szabályozására, elsősorban migrén kezelésére, trombózis-ellenes szerként vagy mint különösen gyorsan ható timoanaleptikus szerek (szerotonin-leadást serkentő hatásuknak köszönhetően).

Az adagolás az elérni kívánt hatástól és az alkalmazás módjától függ. Így például orális alkalmazás esetén 15–250 mg/nap hatóanyagot alkalmazhatunk, 5 és 50 mg közötti egységadagokban.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a (II) általános képletű 3-[2-(tetra vagy hexahidro-4-piridil)-etil]-indol-származékok és gyógyászati-lag elfogadható sóik előállítására – a képletben

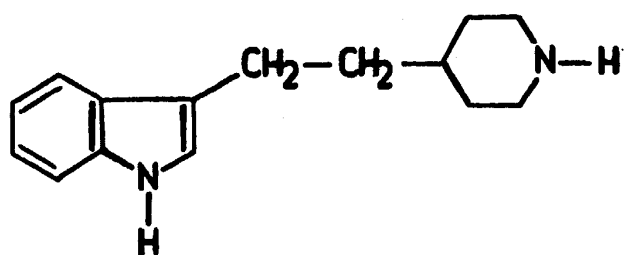
R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, és A jelentése 1,2,5,6-tetrahidro-4-piridil-csoport, vagy R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, X jelentése hidrogén- vagy halogénatom, és A jelentése 1,2,3,4,5,6-hexahidro-4-piridil-csoport – *azzal jellemezve*, hogy egy (III) általános képletű 3-[2-(4-piridil)-etil]-indol-származékot – ahol a képletben R és X jelentése a tárgyi körben megadott – redukálunk, azzal a feltétellel, hogy ha a redukciót katalitikus hidrogénezéssel végezzük, akkor X jelentésében csak hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyület keletkezhet, és a kapott elegyet adott esetben tetrahidro- és hexahidro-származékokra szétválasztjuk, és a kapott vegyületet kívánt esetben gyógyászati-lag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a redukciót valamely 1–5 szénatomos alkoholban, 80–120 °C-on, nátriummal hajtjuk végre.

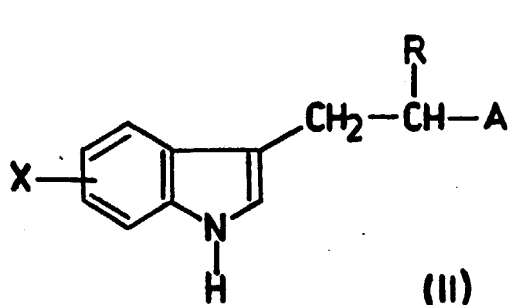
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás X helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek és gyógyászati-lag alkalmas sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – mely képletben R jelentése az 1. igénypontban megadott és X jelentése hidrogénatom – katalitikusan hidrogénezünk, és kívánt esetben a kapott vegyületet savaddíciós sójává alakítjuk.

4. Eljárás szerotonin-újrafelvételt gátló és szerotonin-leadást serkentő, elsősorban migrén-ellenes, trombózis-ellenes vagy timoanaleptikus hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (II) általános képletű vegyületet – ahol a képletben X, R és A jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyászatban szokásos hordozó- és/vagy segédanyagokkal keverünk össze és a keveréket gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

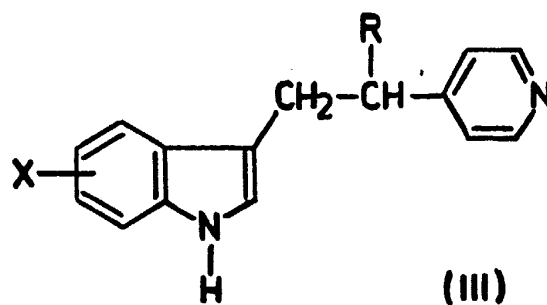
1 db ábra



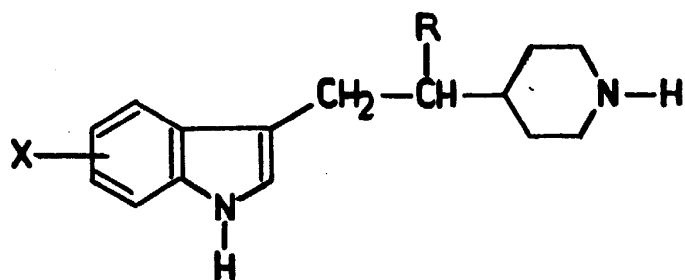
(I)



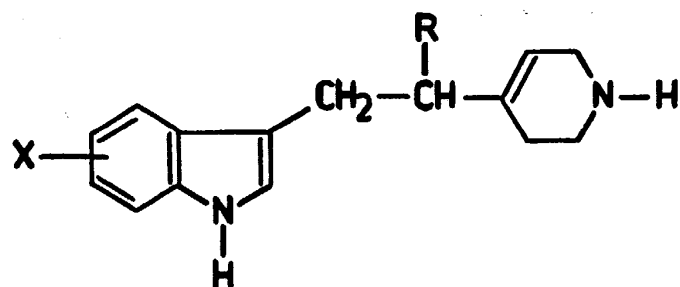
(II)



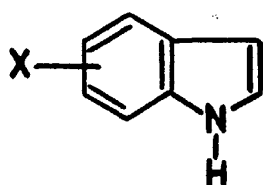
(III)



(IV)

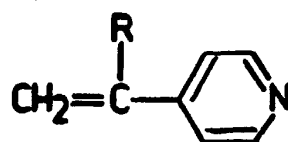


(V)



(VI)

(VI)



(VII)