

74005

C (45) 100-441-1000

(51) Kv.lk.*/Int.Cl. C 07 D 471/04
// (C 07 D 471/04, 209:00, 221:00)

S U O M I - F I N L A N D

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21)	Patentihakemus – Patentansökning	854831
(22)	Hakemispäivä – Ansökningsdag	05.12.85
(23)	Alkupäivä – Giltighetsdag	15.01.82
(41)	Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	05.12.85
(44)	Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.87
(86)	Kv. hakemus – Int. ansökan	
(32) (33) (31)	Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	16.01.81
USA(US) 225569		

(71) Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, USA(US)

(72) Willard McKowan Welch, Mystic, Connecticut,
Charles Armon Harbert, Waterford, Connecticut, USA(US)

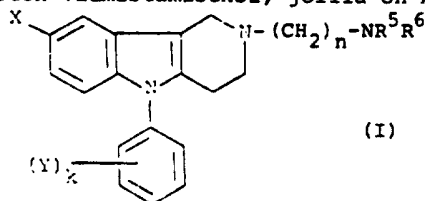
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten 2-substituoitujen 8-fluori-5-(4-fluorifenyyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido/4,5-b/indolijohdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-substituerade 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido/4,5-b/indolderivat

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 820138 (patentti 71936) -
Avdelad från ansökan 820138 (patent 71936)

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on menetelmä 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



jossa k on 1 tai 2; n on 2-9; X ja Y ovat toisistaan riippumatta H, F, Cl, Br, OCH₃, CH₃ tai CH₂CH₃; R⁵ erillisenä on vety; R⁶ erillisenä on C₁₋₈-alkanoyyli tai C₁₋₈-alkoksikarbonyyli; ja R⁵ ja R⁶ yhteisesti ovat -(CH₂)_rC(=O)-

jossa r on 3-5; tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
suolojen valmistamiseksi.

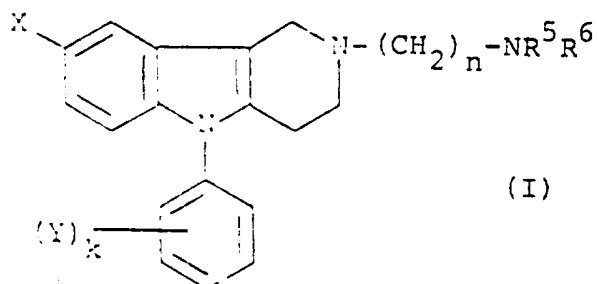
Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat jännitystä laukaisevia lääkkeitä, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tiettyjä mielitauteja ja neurooseja.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolerivat med formeln (I), vari k är 1 eller 2; n är 2-9; X och Y är oberoende av varandra H, F, Cl, Br, OCH_3 , CH_3 eller CH_2CH_3 ; R^5 tagen separat är väte; R^6 tagen separat är C_{1-8} -alkanoyl eller C_{1-8} -alkoxikarbonyl; och R^5 och R^6 tagna tillsammans är $-(\text{CH}_2)_r\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$, vari r är 3-5; eller farmaceutiskt god-

tagbara salter därav.

Föreningarna med formeln (I) är spänningsutlösande läkemedel, vilka är användbara vid behandlingen av vissa sinnessjukdomar och neuroser.

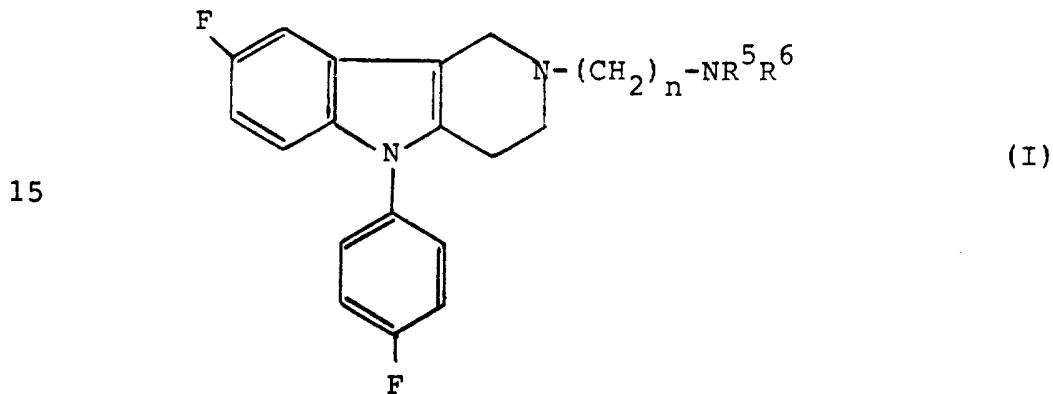


74005

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-substituoitujen 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,5-b]indolijohdannaisten valmistamiseksi

5 Jakamalla erotettu hakemuksesta 820138

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-substituoitujen 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,5-b]indolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



20 jossa n on 2-6; R⁵ on vety ja R⁶ on C₂₋₄-alkanoyyli tai (C₁₋₃-alkoksi)karbonyyli; tai R⁵ ja R⁶ yhdessä ovat -(CH₂)_rC(=O)-, jossa r on 3-5; ja niiden farmaseuttisesti

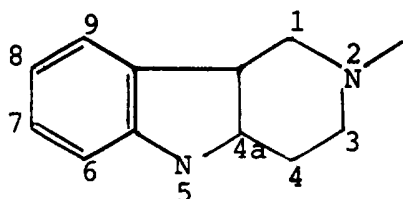
hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

25 Jakomielitautisen käyttäytymisen menestyksellinen hoito antipsykoottisia rauhoittavia aineita, kuten klooripromatsiinia käyttäen on kannustanut tutkijoita etsimään muita jännitystä laukaisevia aineita, joiden biologiset profiilit ovat vielä paremmat. Erään sellaisen yhdisteluokan muodostavat 2,3,4,4a,5,9a-heksahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolit ja 2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indolit.

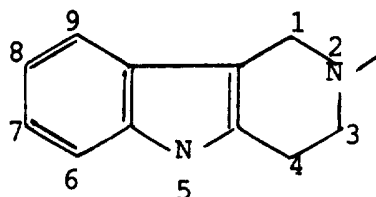
Perusrakenteet ovat:

35

74005



ja

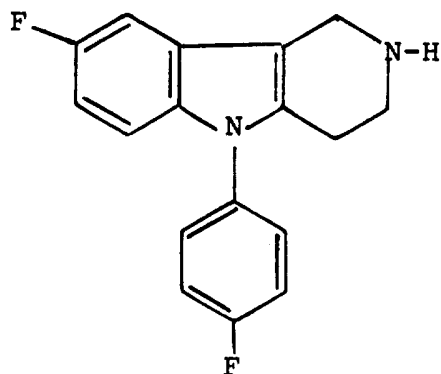


Stereokemiallisesti heksahydro-sarjan 4a- ja 9b-asemissa voi esiintyä cis- tai trans-muotoja, jotka kummatkin voivat olla raseemisia (+) tai enantiomeerisia (+ tai -)muotoja. Esimerkkejä heksahydro- ja tetrahydro-pyridoindoleista, jotka ovat käyttökelpoisia tyynnyttäviä, jännitystä laukaisevia, kivuntuntoa turruttavina, rauhoittavina, lihaksia rentouttavina ja verenpainetta alentavina aineina, on esitetty seuraavissa US-patenteissa 3 687 961, 3 983 239, 3 991 199, 4 001 263, 4 141 980 ja 4 224 329.

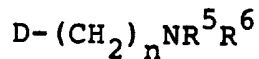
Tehokkaasti jännitystä laukaisevaa aktiivisuutta on nyt todettu esiintyvän uusilla kaavan (I) mukaisilla 2-substituoitu-8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoleilla.

Ensisijaisia ovat yhdisteet, joissa n on 3-6. Ensisijaiset yhdisteet ovat joko raseemisen tai erityisemmin (+)enantiomeerisen muodon johdannaisia.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan (I) mukaisen yhdisteiden valmistamiseksi on tunnusomaista, että a) yhdiste jolla on kaava



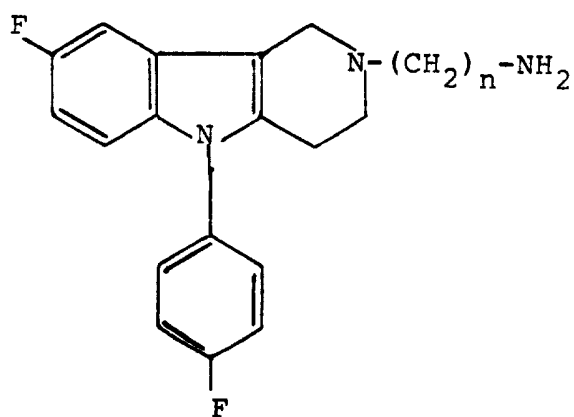
saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



- 5 jossa n , R^5 ja R^6 merkitsevät samaa kuin edellä ja D on nukleofiilinen korvattavissa oleva ryhmä, joka on Cl , Br , I tai $CH_3SO_2O^-$; tai

b) asyloidaan yhdiste, jolla on kaava

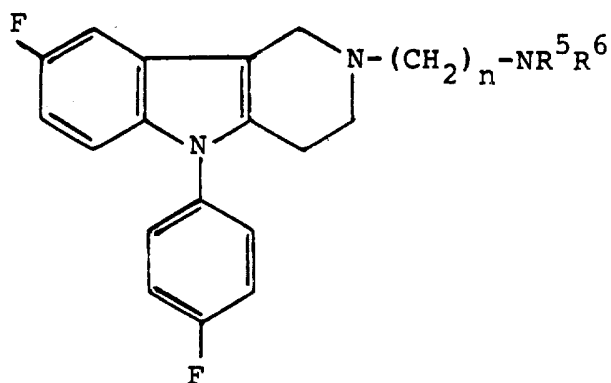
10



15

20

yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava



25

30

jolloin n merkitsee samaa kuin edellä, R^5 on vety ja R^6 on C_{2-4} -alkanoyyli tai $(C_{1-3}$ -alkoksi)karbonyyli; ja haluttaessa, saatu yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

35

74005

Menetelmässä a) nukleofiilinen korvausreaktio suoritetaan reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa, kuten alemmassa afifaattisessa ketonissa (esim. asetonissa, 2-butanonissa, 3-metyyli-2-butanonissa, 3-metyyli-2-pentanonissa, alemmassa alkanolissa (esim. etanolissa, 2-propanolissa), tai alemmassa alifaattisessa amidissa (esim. dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa). Pyridoindolia (RH) pidetään ensisijaisesti paljon reaktiokykyisemmän vapaan emäksen muodossa lisäämällä reaktioseokseen ainakin yksi ekvivalentti emästä kuten natriumkarbonaattia. Kun D on muu kuin I, reaktionopeuden lisäämiseksi voidaan lisätä, haluttaessa, jodidi-iona. Lämpötilalla ei ole ratkaisevaa merkitystä; lämpötilaa kohotetaan tavallisesti (esim. välille 50-150°C) reaktionopeuden lisäämiseksi, ei kuitenkaan niin korkealle, että se aiheuttaisi ei-toivottavaa tuotteiden ja/tai reagoivien aineiden liiallista pilkkoutumista lämmön vaikutuksesta.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä tarvittavia pyrido-
[4,3-b]indoleja saadaan US-patenttien 3 687 961, 3 983 239,
3 991 199, 4 001 263, 4 141 980 ja 4 224 329 mukaisin menetelmin.

Piperidoni-johdannaisia saadaan helposti antamalla 2-piperidonin anionin reagoida disubstituoidun alkaanin, $D(CH_2)_nD$ kanssa, jossa D ja n ovat edellä määriteltäviä ja D-ryhmät voivat olla samoja tai erilaisia. Bis-korvautuminen saadaan mahdollisimman vähäiseksi käyttämällä ylimäärin $D(CH_2)_nD$:tä ja/tai yhden ryhmän ollessa helpommin korvattavissa [esim. $Cl(CH_2)_nBr$].

Reaktio-olosuhteet (liuotin ja lämpötila) ovat muuten yleensä edellä selostetun kaltaiset, mutta vältetään käyttämästä proottisia liuottimia (esim. alkoholeja), jotka ovat happamempia kuin 2-piperidoni.

Menetelmässä b) asylointi suoritetaan lievissä olosuhteissa (esim. -25 - +35°C:ssa), tavallisesti reaktion suhteen neutraalissa liuottimessa siten, että läsnä on ainakin yksi ekvivalentti epäorgaani-

nista emästä tai tertiääristä amiinia (esim. trietyyliamiinia, N-metyylimorfoliinia).

Johdannaisten farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan valmistaa antamalla niiden reagoida joko
5 noin yhden mooliekvivalentin tai noin kahden mooliekvivalentin kanssa orgaanista tai epäorgaanista happoa joko vesiliuoksessa tai vedettömässä liuoksessa. Koska tämän keksinnön yhdisteet ovat yleensä kaksiemäksisiä, tällöin muodostuu joko monosuoloja tai bis-suoloja hapon
10 mooliekvivalenttimäärästä riippuen. Yhdisteet, jotka ovat kolmiemäksisiä, voivat tietenkin muodostaa trisoolan, jossa tapauksessa happoa voidaan käyttää kolme mooliekvivalenttia. Sopivia suolan muodostavia happoja ovat kloorivetyhappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo,
15 rikkihappo, fosforihappo, metaanisulfonihappo, p-tolueenisulfonihappo, maitohappo, sitruunahappo, viinihappo, meripihkahappo, maleiinihappo ja glukonihappo. Suola voidaan eristää poistamalla liuotin vakuuissa tai sopivassa tapauksessa saostamalla.

20 Johdannaiset ovat käyttökelpoisia jännitystä laukaisevina aineina hoidettaessa mielitauteja ja -sairauksia mukaan luettuina jakomielitauti, psykoosit ja neuroosit. Oireita, jotka edellyttävät sellaista hoitoa ovat tuskaisuus, hyökkäily, kiihottuminen, masentuneisuus,
25 aistinharhat, pingoittuneisuus, tunnepohjainen tai sosiaalinen eristäytyminen. Yleensä johdannaisilla on pääasiallisesti rauhoittava vaikutus, mutta niillä on harvempia sivuvaikutuksia kuin nykyisin käytettävillä lääkkeillä.

Johdannaisista voidaan formuloida erilaisia farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät pelkkää johdannaista tai sen yhdistelmää farmaseuttisten kantajien kuten neutraalien kiinteiden laimentimien, vesiliuosten tai erilais-
5 ten myrkyttömien, orgaanisten liuottimien kanssa ja annostusmuotoja kuten gelatiinikapseleita, tabletteja, jauheita, pastilleja, siirappeja, ruiskeliuoksia ja näiden kaltaisia valmisteita. Sellaisia kantajia ovat vesi, etanoli, gelatiinit, laktoosi, tärkkelykset, kasvisöljyt, vaseliini,
10 hartsit, glykolit, talkki, bentsoyylialkoholit, ja muut tunnetut lääkkeissä käytettävät kantajat. Haluttaessa nämä farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää lisäainetta kuten suoja-aineita, kostutusaineita, stabilointiaineita, luistoaineita, absorptioaineita, puskureita ja isotonisia
15 aineita.

Johdannaisia annetaan hoidon tarpeessa olevalle potilaalle erilaisia tavanomaisia antoteitä kuten suun kautta, laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti. Tavallisesti aluksi annetaan pieniä annoksia lisää-
20 mällä annosta asteittain kunnes optimimäärä saadaan määritetyksi. Kuitenkin, kuten minkä tahansa lääkkeen, tietty annos, formulointi ja antotie vaihtelevat tietyn potilaan iän, painon ja reaktion mukaisesti ja riippuvat häntä hoitavan lääkärin harkinnasta.

25 Tavallisen hoitosarjan yhteydessä ihmispotilaan hoito saadaan tehokkaaksi johdannaisen annostuksen ollessa suunnilleen 0,1 mg/päivä - 100 mg/päivä. Johdannaisen vaikutuksen ollessa pitkäaikainen, annos voidaan antaa harvemmin, kuten joka toinen päivä tai yhtenä tai kahtena jaet-
30 tuna annoksena viikkoa kohden.

Johdannaisten rauhoittava vaikutus voidaan määrittää

käyttämällä hyvin tunnettua standardimenetelmää - amfetamiinilla rottiin indusoitujen oireiden vastaisen vaikutuksen määrittystä. Tämä menetelmä on hyvässä korrelaatio-suhteessa tehokkuuteen ihmisissä ja sitä ovat selostaneet

5 A. Weissman, ym., J. Pharmacol. Exp. Ther. 151, s 339 (1966) ja Quinton, ym., Nature 200, s 178 (1963) ja yksityiskohtaisemmin Harbert ym., Molecular Pharmacology 17, s. 38-41 (1980). Yksityiskohdittain jännitystä laukaisevat vaikutukset in vivo arvioitiin amfetamiinilla aiheutetun toistuvan pakkoliikkeen salpautumisen perusteella.

10 Rotat sijoitettiin kukin erikseen katettuihin muovilokeroihin; lyhyen lokeroihin sopeutumisaajan kuluttua viiden rotan ryhmälle annettiin vatsaontelonsisäisesti koeyhdistettä annoserojen ollessa 0,5 log. yksikköä (so 1, 3,2, 10, 32

15 .. mg/kg). Sen jälkeen niille annettiin 1, 5 ja 24 tunnin kuluttua d-amfetamiinisulfaattia, 5 mg/kg ip. Tunnin kuluttua kunkin altistuksen jälkeen kunkin rotan osalta arvioitiin sen tyypillisin liikkumiskäyttäytyminen häkissä käyttämällä 6 pisteen arviointiasteikkoa [Weissman ym., J.

20 Pharmacol. Exp. Ther. 151, s. 339-352 (1966)]. Nämä arviot vastaavat lääkevaikutuksen lisääntymisasteita, [Quinton and Halliwell, Nature (Lontoo) 200, s. 178-179 (1963)] ja valittu arviointiaika on yhtäpitävä amfetamiinin huippuvaikutuksen kanssa [Weissman, Psychopharmacologia 12, s. 142-

25 157 (1968)]. Pistearvot puolitettiin (vrt. Weissman ym., edellä mainittu kohta), ja määritettiin likimääräiset ED₅₀-arvot, kvantaaliarvojen perusteella. Annokset on ilmoitettu hydrokloridisuolamäärinä. Kuten taulukkoon I taulukoiduista tuloksista ilmenee, tämä menetelmä osoittaa,

30 että tämän keksinnön yhdisteillä on erinomainen rauhoittava vaikutus standardikoelääkkeeseen, klooripromatsiiniin verrattuna.

Johdannaisten niin sanottu "sisäisesti" rauhoittava jännitystä laukaiseva vaikutus määritettiin käyttämällä ³H-spiroperidolin sitoutumista dopamiinireseptoriin

35

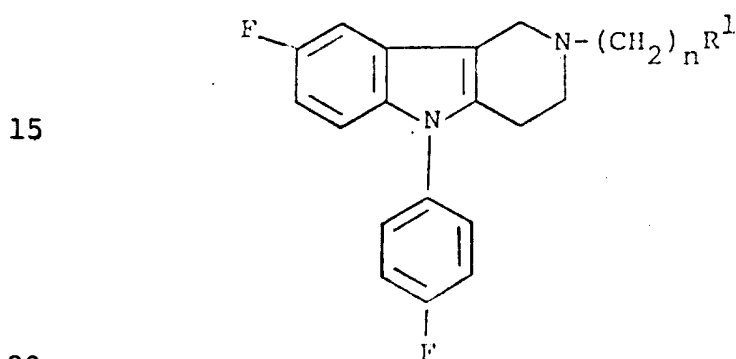
Leysen'in ym. menetelmän mukaisesti Biochem. Pharmacol. 27, s. 307 (1978) ja sovellettuna Burt'in ym menetelmäs-
tä, Mol. Pharmacol. 12, 800-812 (1976). Rotilta (Sprague-
Dawley CD-uroksia, 250-300 g, Charles River Laboratories,
5 Wilmington, Mass.) poistettiin päät, ja aivot leikeltiin
heti aivojuovion ottamiseksi talteen. Tämä homogenoitiin
40 tilavuusosaan jääkylmää 50 mmolaarista Tris-(tris/hydr-
oksimetyyli/aminometaani). HCl-puskuria, pH 7,7 Brinkmann
Polytron PT-10:n kanssa. Homogenaattia sentrifugoitiin
10 kahdesti 10 minuuttia /50,000 g 0-4°C:ssa, homogenoimal-
la välillä saatu pilleri uudelleen tuoreeseen Tris-pusku-
riin (sama tilavuus) Polytron'issa. Lopullinen pilleri sus-
pendoitiin uudelleen hellävaroen 90 tilavuusosaan kylmää
50 mmolaarista Tris-HCl-puskuria, pH 7,6, jossa oli 120
15 mmoolia NaCl:a, 5 mmoolia KCl:a, 2 mmoolia CaCl₂:a, 1 mmoo-
li MgCl₂:a, 0,1 % askorbiinihappoa ja 10 μmoolia pargylii-
nia. Kudossuspensio pantiin viideksi minuutiksi 37°C:seen
vesihauteeseen ja pidettiin jääkylmänä käyttämiseensä
saakka. Haudontaseoksessa oli 0,02 ml inhibiittoriliuosta
20 tai väliainetta, 1,0 ml kudospreparaattia, ja 0,10 ml ³H-
spiroperidolia (New England Nuclera, 23,6 Ci/mmooli), val-
mistettuna siten, että lopulliseksi konsentraatioksi saa-
tiin 0,5 nmoolia. Putkia haudottiin sarjana 10 minuuttia
37°C:ssa kolmen ryhminä, minkä jälkeen 0,9 ml:n erä kusta-
25 kin haudontaputkesta suodatettiin vakuuissa Whatman GF/B-
suodattimien läpi. Kahdesti 5 ml:lla kylmää tris-HCl-pus-
kuria, pH 7,7, suoritettun pesun jälkeen, kukin suodatin
pantiin tuikeampullaan 10 ml:n kanssa Aquasol-2:ta (New
England Nuclear), ja kutakin ampullaa pyöritettiin. Näyt-
30 teitä pidettiin huoneen lämpötilassa yön ajan ennen radio-
aktiivisuuden määrittämistä nestetuikelaskimessa. Sitoutu-
minen laskettiin fmooleina ³H-spiroperidolia, joka oli
sitoutunut milligrammaa kohden proteiinia. Kontrollikokeet
(väliaine tai 10⁻⁷-molaarinen l-butaclamol), 0-kokeet (10⁻⁷-
35 molaarinen d-butaclamol), ja inhibiittoriliuoskokeet (neljä

74005

konsentraatiota) suoritettiin kolminkertaisina. Konsent-
raatio, joka vähensi sitoutumista 50 % (IC_{50}), arvioitiin
puolilogaritmipaperilta. Taulukon I IC_{50} -arvot ovat kah-
den tai kolmen kokeen keskiarvoja. Liukenemattomat roh-
dokset liuotettiin etanoliin (1-2 % etanolia lopullises-
sa haudontaseoksessa). Kuten taulukosta I ilmenee tämä
sisäinen menetelmä osoittaa että tämän keksinnön yhdisteil-
lä on erinomainen jännitystä laukaiseva vaikutus.

Taulukko I

1H-pyrido[4,3-b]indolien jännitystä laukaiseva
vaikutus



Yhdisteen rakenne	n	Amfetamiini aktiivisuus (b) (likim. ED_{50} mg/kg ip)		H^3 -spiroperidolin sitoutumisen esty- minen (c)	
		1 h	5 h	24 h	IC_{50} (nM)
25 R^1					
-NHCOCH ₃	6	0,32-1,0	0,32-1,0	>10	8,8
	4	~1	~3,2	>10	4,0
30 -NHCOOC ₂ H ₅	6	1-3,2	~3,2	>10	6,8
klooripromatsiini		5,3	8,5	>32	51

b) Merkinnot ovat alueita, joissa amfetamiinilla aiheutettua liikatoimeliaisuutta ja toistuvaa pakkoliikettä salpaavat ED_{50} -arvot ovat. Yksityiskohtia on esitetty tekstin yhteydessä.

- 5 c) IC_{50} -arvot arvioitiin graafisesti käyttämällä neljää rohdoskonsentraatiota annoserojen ollessa 0,5 log. yksikköä. Merkinnot ovat yleensä kahden tai kolmen määrityksen keskiarvoja. Katso yksityiskohtia tekstistä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä.

10 Esimerkki 1

1-(4-kloori-1-butyli)-2-piperidoni

- Natriumhydridiä (3,87 g 50-prosenttista öljydispersiota, 0,0808 moolia) suspendoitiin ja sekoitettiin 80 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia. Tunnin kuluessa lisättiin tiputtamalla liuos, jossa oli 1,4-diklooributaania (44 ml, 0,404 moolia) ja 2-piperidonia (8 g, 0,0807 moolia) 100 ml:ssa dimetyyliformamidia, pitämällä lämpötila vesihaudetta käyttäen välillä 25-30°C. Reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa, sitten suola-sivutuote poistettiin suodattamalla ja emäliuos haihdutettiin vakuumissa ti-lavuudeltaan kymmenenteen osaan. Saatu konsentraatti jaettiin 100 ml:aan vettä ja 100 ml:aan heksaania liukeneviin osiin. Alempi, kolmen faasin öljymäinen faasi erotettiin, laimennettiin 50 ml:lla metyleenikloridia, kuivattiin magnesiumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 1-(4-kloori-1-butyli)-2-piperidonia öljynä 14,3 g; pnmr ($CDCl_3$) delta 1,4-1,83 (4H, m), 3,03-3,72 (6H, m), 4,10-4,43 (2H, t, J=7).

Esimerkki 2

- 30 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2-[4-(2-piperidon-1-yyli)-1-butyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indoli-hydrokloridi

- 1-(4-kloori-1-butyli)-2-piperidonia (1,98 g, 10,5 mmoolia), 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolia (2 g, 7,0 mmoolia), vedetöntä nat-

74005

riumkarbonaattia (4,4 g, 41,6 mmoolia) ja kaliumjodidia (20 mg) yhdistettiin 3-metyyli-2-butanonissa (80 ml) ja lietettä kiehutettiin 16 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin vakuuissa kiinteäksi aineeksi, ja jäännös jaettiin 5 50 ml:aan metyleenikloridia ja 50 ml:aan vettä liukeneviin osiin. Vesifaasi pestiin 50 ml:lla tuoretta metyleenikloridia. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin hartsiksi. Hartsi kromatografioitiin silikageelillä 10 käyttämällä eluenttina etyyliasetaattia ja käyttämällä tarkkailuun ohkokromatografiaa. Puhtaat tuotefraktiot haihdutettiin kuiviin, liuotettiin asetoniin ja otsikon tuote saostettiin lisäämällä kloorivedyn eetteriliuosta (1,2 g, sp 202-205°C).

15 Analyysi yhdisteelle $C_{26}H_{29}F_2N_3O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$:

Laskettu: C 64,65, H 6,21, N 8,70 %

Saatu: C 64,75, H 6,37, N 8,58 %

Esimerkki 3

8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2-(5-syaani-1-pentyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoli 20 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolia (10,8 g, 0,034 moolia), 6-bromiheksaaninitriiliä (6,5 g, 0,037 moolia), vedetöntä natriumkarbonaattia (21,6 g, 0,204 moolia), kaliumjodidia (100 mg) 25 ja 3-metyyli-2-butanonia (250 ml) yhdistettiin ja seosta kiehutettiin 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin 250 ml:lla vettä ja sekoitettiin ylimääräisen natriumkarbonaatin liuottamiseksi. Kerrokset erotettiin ja vesikerros uutettiin 200 ml:lla metyleenikloridia. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin öljyksi. 30 Lisäämällä hekseeniä saatiin otsikon tuotetta kiteisenä [11,3 g, sp 90-98°C, Rf 0,5 (etyyliasetaatti/metanoliseos-9:1)].

Esimerkki 4

8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2-(6-amino-1-heksyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoli

Edellisen esimerkin otsikon yhdistettä (11,3 g, 0,03 moolia) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 500 ml:ssa eetteriä 15 minuuttia, minkä seurauksena liukeneminen oli tapahtunut tänä aikana miltei täydellisesti. Lisättiin voimakkaasti sekoittaen annoksittain litiumaluminiumhydridiä (3,0 g). Kun oli sekoitettu vielä 1,5 tuntia, lisättiin noin 5 g Glauber-suolaa viitenä 1 g:n eränä ja sekoittamista jatkettiin 15 minuuttia. Kiinteä aine poistettiin suodattamalla tetrahydrofuraanilla pesten. Yhdistetyt suodos ja pesuneste haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon tuotetta öljynä [10,7 g, Rf 0,1 (etyyliasettaatti/metanoliseos 9:1), 0,1 (metanoli/etikkahapposeos 9:1)].

Esimerkki 5

8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2-(6-asetamido-1-heksyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoli

Edellisen esimerkin otsikon amino-yhdistettä (10,7 g, 0,028 moolia) liuotettiin huoneen lämpötilassa 80 ml:aan metyleenikloridia. Lisättiin trietyyliamiinia (15,6 ml, 0,112 moolia) ja sitten, tiputtamalla, asetyylikloridia (2,35 g, 0,030 moolia) 20 ml:ssa metyleenikloridia. Havaittiin lievää eksotermisyyttä. Seosta sekoitettiin vielä 30 minuuttia, ja konsentroitiin sitten öljyksi (14 g). Öljy kromatografioitiin silikageelillä käyttämällä eluenttina metanoli/etyyliasettaatti-seosta 1:1 ja tarkkailemalla ohkokromatografiaa käyttäen. Puhtaat tuotefraktiot yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin eetteristä, jolloin saatiin otsikon tuotetta puhtaana [6,33 g; sp 114-116°C; Rf 0,6 (metanoli/etyyliasettaattiseos 1:1)].

Analyysi yhdisteelle $C_{25}H_{29}ON_3F_2$:

Laskettu: C 70,56, H 6,87, N 9,88 %

35 Saatu: C 70,34, H 6,96, N 9,66 %

74005

Esimerkki 6

8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2-(6-etoksikarbonyyli-
amino-1-heksyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido-
[4,5-b]indoli

- 5 Noudattamalla edellisen esimerkin menettelyä 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2-(6-amino-1-heksyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolin (1,6 g, 4,2 mmoolia) annettiin reagoida etyyliklooriformiaatin (0,45 ml, 4,6 mmoolia) kanssa metyleenikloridissa (5 ml) trietyyliamiinin (2,3 ml, 16,7 mmoolia) läsnäollessa ja otsikon tuote eristettiin ja puhdistettiin, käyttämällä kuitenkin silikageelillä suoritettussa kromatografioinnissa eluenttina etyyliasetaattia (365 mg, sp 159-162°C).

Analyysi yhdisteelle $C_{26}H_{31}O_2N_3F_2 \cdot HCl \cdot 0,75 H_2O$:

- 15 Laskettu: C 61,77, H 6,33, N 8,31 %
Saatu: C 61,84, H 6,47, N 8,33 %

Esimerkki 7

- 20 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2-[4-(2-piperidon-1-yyli)-1-butylyli]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido-[4,3-b]indoli-hydrokloridi

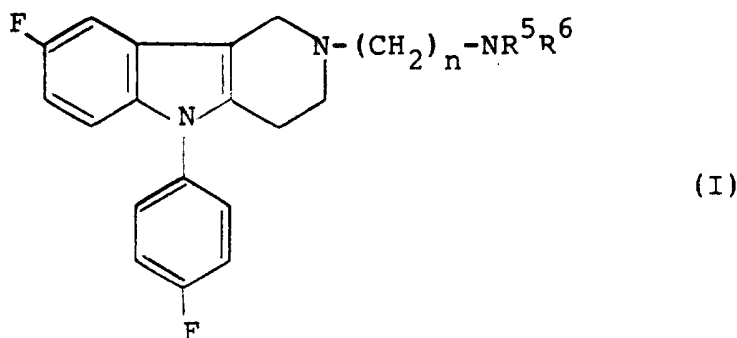
- 25 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolin (2 g, 7,0 mmoolia) annettiin reagoida esimerkin 2 menetelmällä 1-(4-kloori-1-butylyli)-2-piperidonin (1,98 g, 10,5 mmoolia) kanssa, jolloin saatiin raakaa vapaata emästä hartsina. Raaka emäs kromatografoitiin silikageelillä etyyliasetaatin ollessa eluenttina. Puhtaat tuotefraktiot haihdutettiin kuiviin, liuotettiin asetoniin ja otsikon tuote saostettiin lisäämällä kloorivedyn eetteriliuosta (1,2 g, sp. 202-205°C).

30 Analyysi yhdisteelle $C_{26}H_{29}F_2N_3O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$:

Laskettu: C 64,65, H 6,21, N 8,70

Saatu: C 64,75, H 6,37, N 8,58.

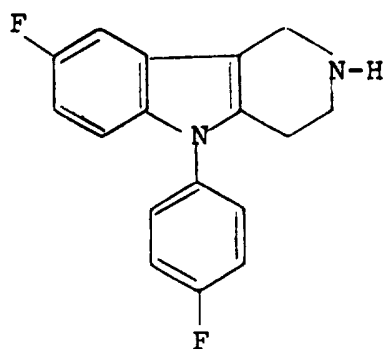
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-substituoitujen 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,5-b]indolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



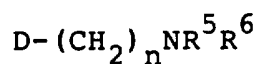
jossa n on 2-6; R⁵ on vety ja R⁶ on C₂₋₆-alkanoyyli tai (C₁₋₃-alkoksi)karbonyyli; tai R⁵ ja R⁶ yhdessä ovat -(CH₂)_rC(=O)-, jossa r on 3-5; ja niiden farmaseuttisesti

hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste jolla on kaava

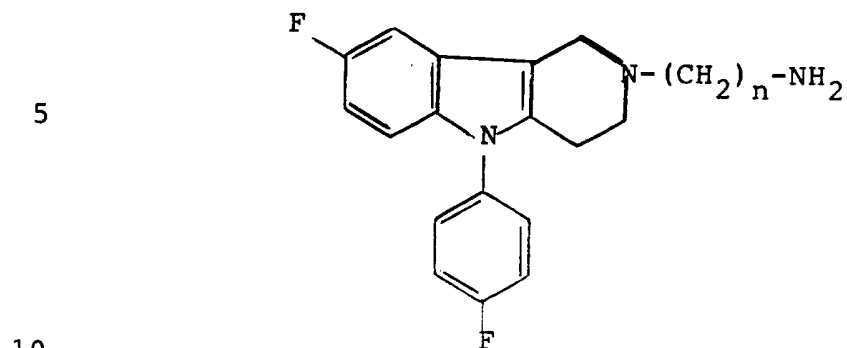


saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

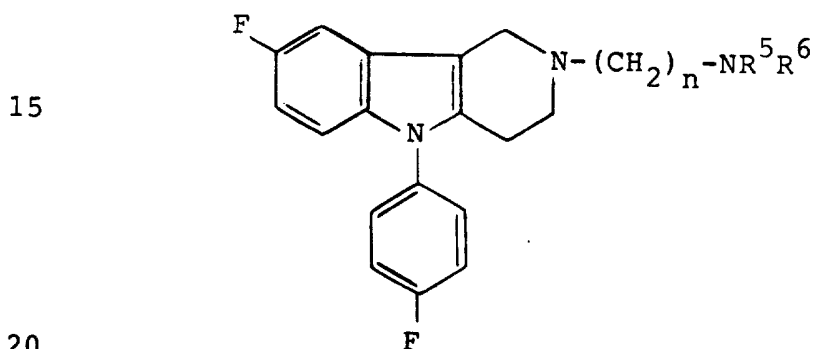


jossa n, R⁵ ja R⁶ merkitsevät samaa kuin edellä ja D on nukleofiilinen korvattavissa oleva ryhmä, joka on Cl, Br, I tai CH₃SO₂O-; tai

b) asyloidaan yhdiste, jolla on kaava



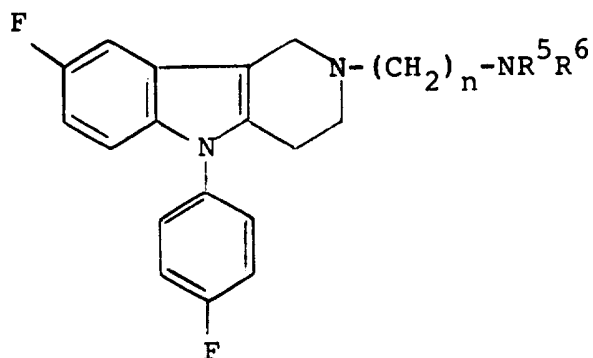
yhdisteen saamiseksi, jolla on kaava



25 jolloin n merkitsee samaa kuin edellä, R^5 on vety
ja R^6 on C_{2-4} -alkanoyyli tai (C_{1-3} -alkoksi)karbonyyli;
ja haluttaessa, saatu yhdiste muutetaan farmaseuttisesti
hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
tunnetaan siitä, että valmistetaan yhdiste, joka
on 8-fluori-5-(4-fluorifenyyli)-2-(6-asetamido-1-heksyy-
li)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoli.

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-substituerade 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,5-b]indolderivat med formeln (I)

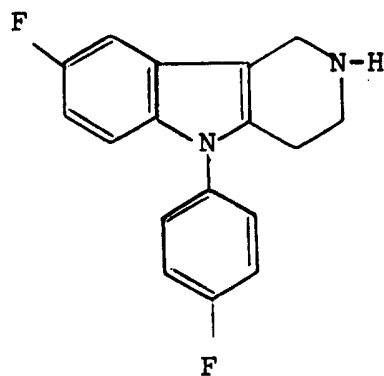


(I)

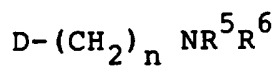
vari n är 2-6; R^5 är väte och R^6 är C_{2-4} -alkanoyl eller $(C_{1-3}$ -alkoxi)karbonyl eller R^5 och R^6 tagna tillsammans är $-(CH_2)_rC(=O)-$, vari r är 3-5; och farmaceutiskt godtag-

bara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav att man

a) omsätter en förening med formeln

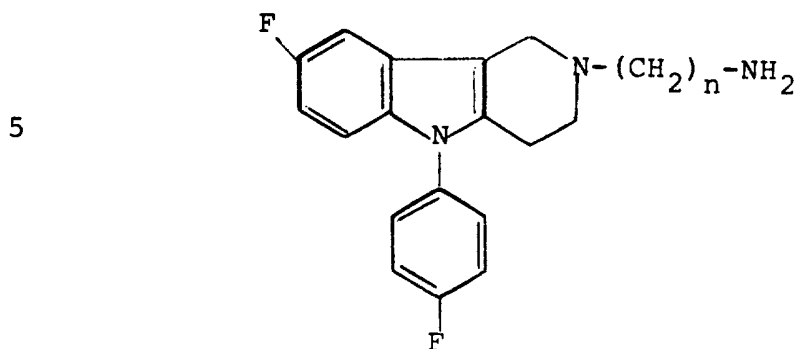


med en förening med formeln

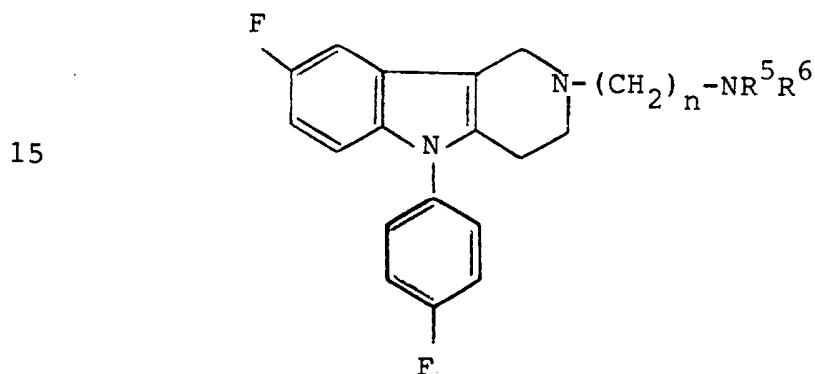


vari n , R^5 och R^6 betecknar samma som ovan och D är en nukleofilisk ersättlig grupp som är Cl, Br, I eller CH_3SO_2O- ; eller

b) acylerar en förening med formeln



för att erhålla en förening med formeln



varvid n betecknar samma som ovan, R^5 är väte och R^6 är C_{2-4} -alkanoyl eller (C_{1-3} -alkoxi)karbonyl; och, ifall önskvärt, omvandlar den erhållna föreningen till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

25 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att man framställer föreningen som är 8-fluor-5-(4-fluorfenyl)-2-(6-acetamido-1-hexyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—