



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN



(21) Patentansøgning nr.: 3001/80

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 401/04

(22) Indleveringsdag: 11 juli 1980

(41) Alm. tilgængelig: 14 jan 1981

(44) Fremlagt: 25 jan 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 juli 1979 FR 7918217

(71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Jacques *Guillaume; FR, Lucien *Nedelec; FR, Claude *Dumont; FR

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eff.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-substituerede tetrahydropyridinylindolderivater eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

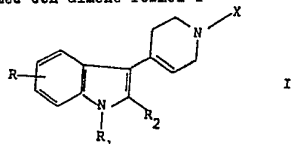
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 3765/77
DK pat. nr. 142812

(57) Sammendrag:

3001-80

Hidtil ukendte N-substituerede tetrahydropyridinylindolderivater med den almene formel I



hvor X betegner alkyl med 1-6 carbonatomer, cycloalkyl med 5-6 carbonatomer, cycloalkylalkyl med 4-7 carbonatomer, alkenyl med 2-5 carbonatomer, alkynyl med 3-5 carbonatomer, aralkyl med 7-12 carbonatomer, hydroxyalkyl med 2-5 carbonatomer eller phenoxyalkyl med alkyl med 1-5 carbonatomer, R betegner hydrogen, halogen, alkoxy med 1-3 carbonatomer, nitro, amino, trifluormethyl eller methylthio, R₁ og R₂ betegner hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer, idet det bemærkes, at hvis R betegner hydrogen, halogen eller alkoxy, så betegner X hydroxyalkyl eller phenoxyalkyl, eller deres syreadditionssalte fremstillet ved en række omentninger.

Forbindelserne med formel I har neuroleptiske, antipsykotiske og anticonvulsive egenskaber.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte N-substituerede tetrahydropyridinylindolderivater med den i kravets indledning angivne almene formel I eller deres farmaceutisk acceptable additionssalte med uorganiske eller organiske syrer.

I den almene formel I betegner alkyl med 1-6 carbonatomer f.eks. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl eller isopentyl. Cycloalkyl med 5-6 carbonatomer kan betegne cyclopentyl eller cyclohexyl. Cycloalkylalkyl med 4-7 carbonatomer betegner f.eks. cyclopropylmethyl, betegnelsen alkenyl med 2-5 carbonatomer angiver f.eks. vinyl, allyl, buten-2-yl eller penten-2-yl, betegnelsen alkynyl med 3-5 carbonatomer angiver f.eks. propargyl, betegnelsen aralkyl kan f.eks. angive benzyl eller phenethyl, hydroxyalkyl, hvor alkylgruppen indeholder 2-5 carbonatomer, angiver f.eks. hydroxyethyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl eller hydroxypentyl, betegnelsen phenoxyalkyl, hvor alkylgruppen indeholder 1-5 carbonatomer, angiver f.eks. phoxymethyl, phoxyethyl, phoxypropyl, phoxybutyl eller phoxypentyl. Halogenatomet kan være et fluor-, chlor- eller bromatom, betegnelsen alkoxy med 1-3 carbonatomer angiver f.eks. methoxy, ethoxy eller propoxy, og betegnelsen alkyl med 1-3 carbonatomer angiver f.eks. methyl, ethyl eller propyl.

Substituenten R kan være i alle stillinger i indol, men er fortrinsvis i 5- eller 6-stillingen, navnlig i 5-stillingen.

Additionssaltene med uorganiske eller organiske syrer kan f.eks. være saltene med saltsyre, hydrogenbromidsyre, salpetersyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, myresyre, propionsyre, benzoesyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, oxalsyre, glyoxylsyre, asparaginsyre, alkansulfonsyrer såsom methan- eller ethansulfonsyre, arylsulfonsyrer såsom benzen- eller p-toluensulfonsyre og arylcarboxylsyrer.

Blandt de derivater, der fås ved fremstillingen ifølge opfindelsen, kan man især nævne det i eksempel 2 beskrevne hydrochlorid af 5-nitro-3-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Under foretrukne omstændigheder for iværksættelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen går man frem som følger:

- Omsætningen af forbindelsen med formlen II med hydrochloridet med formlen III', hvor X" er en gruppe med formlen IV, udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom isobutylmethylketon i nærværelse af natriumcarbonat.

- Hydrolysen af forbindelsen med formlen I° udføres ved hjælp af en opløsning af hydrogenchlorid i en alkohol såsom methanol eller ethanol.

- Omsætningen af forbindelsen med formlen II med en forbindelse med formlen III' udføres i et organisk opløsningsmiddel såsom dimethylformamid i nærværelse af natriumcarbonat; reaktionen kan også udføres i acetone eller isobutylmethylketon i nærværelse af sølvoxid, natriumcarbonat eller triethylamin.

Derivaterne med formlen I har basisk karakter. Man kan med fordel fremstille additionssaltene med syrer af forbindelserne med formlen I, idet man i praktisk taget støkiometriske mængder omsætter en uorganisk eller organisk syre med derivatet med formlen I. Saltene kan fremstilles uden isolation af de tilsvarende baser.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har meget interessante farmakologiske egenskaber. De har navnlig bemærkelsesværdige neuroleptiske, antipsykotiske og antiemetiske egenskaber.

Disse egenskaber er illustreret nedenfor i den eksperimentelle del.

Disse egenskaber retfærdiggør anvendelsen af de N-substituerede derivater af tetrahydropyridinylindol med formlen I samt deres farmaceutisk acceptable salte i lægemidler.

Blandt forbindelserne skal især nævnes sådanne, som udgøres af de hidtil ukendte N-substituerede derivater af tetrahydropyridinylindol med formlen I, hvor X betegner hydroxyalkyl, idet alkylgruppen har 2-5 carbonatomer, og R, R₁ og R₂ har samme betydning som ovenfor, samt deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer, sådanne med den almene formel I, hvor X betegner en phenoxyalkylgruppe, idet alkylgruppen indeholder 1-5 carbonatomer, og R, R₁ og R₂ har samme betydning som ovenfor, samt deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer, og sådanne med den almene formel I, hvor X betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, cycloalkyl med 5-6 carbonatomer, cycloalkylalkyl med 4-7 carbonatomer, alkenyl med 2-5 carbonatomer, alkynyl med 3-5 carbonatomer eller aralkyl med 7-12 carbonatomer, R betegner nitro, amino, trifluormethyl eller methylthio, og R₁ og R₂ har samme betydning som ovenfor, samt deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer.

Blandt forbindelserne, som kan fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, skal især nævnes hydrochloridet af 5-nitro-3-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser finder anvendelse f.eks. i behandlingen af psykiske forstyrrelser, adfærdsforstyrrelser, karakterforstyrrelser samt i behandlingen af opkastning og kvalme af enhver oprindelse.

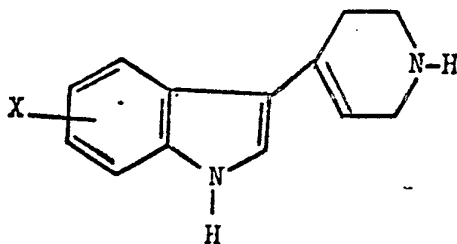
Den normale dosis, som varierer efter den benyttede forbindelse, den behandlede patient og den pågældende lidelse, kan f.eks. ligge mellem 5 mg og 200 mg pr. dag ad oral vej hos mennesker.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan således benyttes til fremstilling af farmaceutiske præparater, der indeholder i det mindste et af de nævnte derivater eller et additionssalt deraf med acceptable farmaceutiske syrer, som aktiv bestanddel.

Forbindelserne med den almene formel I og deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer kan inkorporeres i farmaceutiske præparater beregnet til indgift ad fordøjelsesvejen eller parenteralt.

Disse farmaceutiske præparater kan f.eks. være faste eller flydende eller foreligge i de i den humane medicin gængs benyttede farmaceutiske former som f.eks. uoversukrede eller oversukrede tabletter, gelatinekapsler, granulater, stikpiller, injektionspræparater, og de fremstilles efter de normale metoder. Den eller de aktive bestanddele kan inkorporeres deri sammen med i disse farmaceutiske præparater normalt benyttede tilsætningsstoffer såsom talkum, gummi arabicum, lactose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige bærestoffer, fedtstoffer af animalsk eller vegetabilsk oprindelse, paraffinderivater, glycoler og diverse fugte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler og konserveringsmidler.

Om den nærmest beslægtede kendte teknik skal følgende anføres under henvisning til beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 3765/77, hvorfra 3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl-1H-indolderivater med formlen



hvor X er H, F, Cl, Br eller C₁-C₃ alkoxy, er kendte:

a) Det er velkendt i farmakologien, at de neuroleptiske stoffer blokerer de dopaminergiske receptorer. Som det fremgår af forsøget for stereotypi med apomorfin, som er en dopaminergisk agonist (farmakologisk forsøg nr. 2 i nærværende beskrivelse), antagoniserer forbindelserne med formlen I fremstillet ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende ansøgning stereotypierne.

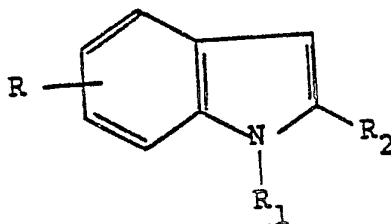
Samme forsøg udført med forbindelserne ifølge ansøgning nr. 3765/77 viser, at disse forbindelser tværtimod potentialiserer stereotypierne eller kun antagoniserer dem i meget store doser på eller over 50 mg/kg, hvilket betyder, at disse forbindelser ikke kan besidde neuroleptiske egenskaber i doser, som er anvendelige i terapien.

Resultaterne af navnlig dette forsøg viser, at disse forbindelser altså ikke er i stand til at helbrede eller forbedre de specifikke lidelser med indikation af et neuroleptisk stof, såsom psykoser, maniakodepressive psykoser, kroniske deliristiske tilstande eller forstyrrelser, som er karakteristiske for neurose- og schizofrenipatienter, altså i modsætning til forbindelserne med formelen I fremstillet med fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

b) Hvis man betragter en klassisk prøve til undersøgelse af et neuroleptisk stof, nemlig prøven for antiemetisk aktivitet efter forsøgsprotokollen ifølge den foreliggende opfindelse, så er værdierne for DE 50 (den dosis, som inhiberer opkastning i 50% af tilfældene) for forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen mindre end 0,1 mg/kg, medens DE 50 for forbindelserne ifølge patentansøgning nr. 3765/77 ligger på eller over 2 mg/kg.

Forbindelserne med formelen I har således egenskaber, som ikke er selvfølgelige på baggrund af teknikken stude, så intet gjorde det muligt at forudse stoffernes helt specielle egenskaber.

Når forbindelserne med formelen II ikke er kendte, kan de fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formelen VI



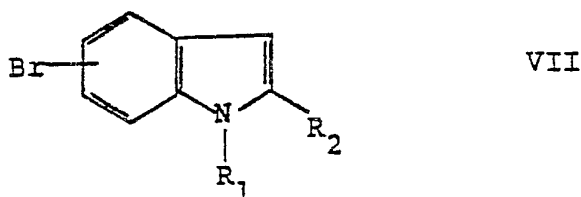
VI

hvor R, R₁ og R₂ har samme betydning som ovenfor, med hydrochloridet af 4-piperidon, fortrinsvis i alkalisk milieu, eller, hvis R₂ betegner en alkylgruppe, i surt milieu.

Under foretrukne betingelser for udførelsen foretages omsætningen af forbindelsen med formelen VI med hydrochloridet af 4-piperidon i 2 N-methanolisk kaliumhydroxidopløsning.

Eksempler på en sådan præparation er anført nedenfor i den eksperimentelle del.

Forbindelserne med formelen VI, hvor R betegner en methylthiogruppe, kan fremstilles, idet man omsætter en indol med formelen VII



med cupromercaptat.

Et eksempel på en sådan præparation er anført nedenfor i den eksperimentelle del.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

Hydrochloridet af 5-methylthio-3-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indol.

Man omrører i 4 timer ved stuetemperatur en suspension af 7 g 5-methylthio-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indol, 6 g natriumcarbonat og 4,2 ml propyliodid i 160 ml dimethylformamid. Efter afsluttet reaktion hælder man den opnåede blanding i vand, filtrerer, vasker med vand og tørrer.

Man isolerer således 7,1 g af et gult krystallinsk stof, som efter omkrystallisation af isopropanol giver 6 g gule krystaller med smp. 176°C.

Fremstilling af hydrochlorid.

Man suspenderer 5 g base i 300 ml ethylacetat, afkøler til 0-5°C, tilsætter en saltsur opløsning af ethylacetat, filtrerer, vasker med ethylacetat, tørrer, omkrystalliserer af en blanding af 500 ml isopropanol og 100 ml methanol og får 5,2 g gule krystaller med smp. 236°C.

Analyse: $C_{17}H_{22}N_2S$, HCl = 322,9

beregnet: C% 63,24 H% 7,18 N% 8,67 S% 9,93 Cl% 10,98

fundet: 63,4 7,2 8,5 9,9 11,1

5-methylthio-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indol, der benyttes som udgangsstof, kan fremstilles som følger:

a) 5-methylthio-1H-indol.

Man tilbagesvaler under omrøring i 5 timer 22,7 g 5-brom-1H-indol med 230 ml quinolin, 34 ml vandfrit pyridin og 16 g cupromethylmercaptat fremstillet efter Engelhardt (J. Med. Chem. II, 329 (1968)), afkøler, udfælder blandingen af 1 liter 2 N saltsyre og 1 liter ethylacetat, filtrerer, dekanterer, vasker med 2 N saltsyre og saltvand, tørrer, uddriver opløsningsmidlerne under formindsket tryk ved 40°C og får 17,8 g råprodukt, som man renser ved chromatografi på silicagel under eluering med en blanding af cyclohexan og benzen (1:1). Der fås 11,75 g af den forventede forbindelse.

U.V.spektrum (ethanol):

Max	: 225 nm	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$ = 1812	ϵ = 29.400
Vendepunkt	: 250 nm	= 710	
Vendepunkt	: 278 nm	= 249	
Vendepunkt	: 294 nm	= 188	
Vendepunkt	: 310 nm	= 98	

b) 5-methylthio-3-(1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indol.

Man omrører under indifferent atmosfære det i forrige trin opnåede stof med 22,1 g hydrat af hydrochloridet af 4-piperidon og 108 ml 2 N methanolisk kaliumhydroxidopløsning, opvarmer den opnåede suspension til tilbagesvaling i 16 timer, afkøler, hælder blandingen i 1 liter isvand, omrører

15 minutter, filtrerer, vasker med vand, tørrer, omkrystalliserer af en blanding af ethylacetat og methanol (10:3) og får 14,8 g gule krystaller med smp. 210°C.

Eksempel 2.

Hydrochloridet af 5-nitro-3-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol.

Man omrører i 5 timer 30 minutter under indifferent atmosfære og ved stuetemperatur 11,2 g hydrochlorid af 5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol med 140 ml dimethylformamid, 12,72 g natriumcarbonat og 6,4 ml propyliodid, fortynder med 300 ml destilleret vand, lader krystallisere, omrører 1 time, suger fra, skyller med vand og derefter med 25 ml 50%'s ethanol, tørrer og får 11,5 g krystaller med smp. 164°C, som man chromatograferer på silica-gel under eluering med en blanding af chloroform og acetone (8:2). Der fås 9,5 g krystaller med smp. 172°C.

Fremstilling af hydrochlorid.

Man suspenderer 6,13 g af den opnåede base i 150 ml ethanol, isafkøler, tilsætter saltsurt ethanol indtil en pH-værdi på 1 under omrøring, omrører 45 minutter under indifferent atmosfære, suger fra, skyller med ethanol, tørrer og får 6,90 g af den forventede forbindelse, som man omkrystalliserer af ethanol tilsat 20% vand. Der fås 5,85 g krystaller med smp. 240 - 242°C.

Analyse: $C_{16}H_{19}N_3O_2$, HCl = 321,814

beregnet: C% 59,71 H% 6,26 Cl% 11,01 N% 13,05

fundet: 59,6 6,2 11,1 12,9

Hydrochloridet af 5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol kan fremstilles som følger:

Man tilbagesvaler under nitrogenatmosfære i 3 timer 7,7 g 5-nitro-1H-indol med 225 ml ethanol mættet med hydrogenschlorid, 22,5 g hydrochlorid af 4-piperidon-hydrat og omrører derpå 1 time ved stuetemperatur og 1 time ved 0°C, filtrerer, skyller med iskoldt ethanol, med ethylacetat og med ether og får 14 g af den ønskede forbindelse i rå tilstand.

Man omkrystalliserer de opnåede 14 g forbindelse i 600 ml af en blanding af methanol og vand (1:1), lader henstå natten over ved 0-5°C, filtrerer, skyller med methanol, tørrer og får 9,8 g af den ønskede forbindelse i ren tilstand med smp. 275°C.

Analyse: $C_{13}H_{14}ClN_3O_2 = 279,733$

beregnet:	C% 55,82	H% 5,04	Cl% 12,68	N% 15,02
fundet:	56,0	5,1	12,8	14,7

Eksempel 3.

Hydrochloridet af 3-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-amin.

Idet man benytter samme fremgangsmåde som ved fremstillingen af forbindelsen i eksempel 1 og 2, fremstiller man hydrochloridet af 3-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol-5-amin ud fra 5-aminoindol. Smp. 265°C.

Analyse: $C_{12}H_{22}N_3Cl = 291,891$

beregnet:	C% 65,85	H% 7,59	N% 14,39	Cl% 12,15
fundet:	65,9	7,7	14,1	12,1

Eksempel 4.

Hydrochloridet af 5-chlor-3-(1-(2-phenoxyethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol.

Man omrører i 2 timer ved 50°C under indifferent atmosfære 8 g 5-chlor-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol i opløsning i 80 ml dimethylformamid med 7,5 g natriumcarbonat og 9 g β -bromphenetol, afkøler derpå til stuetemperatur og fortynder langsomt med 400 ml destilleret vand, omrører endnu 30 minutter, suger fra, vasker med vand og derefter med en blanding af ethanol og vand (1:1), tørrer og får 14 g rå forbindelse.

Man renser 15,8 g af den ovenfor opnåede forbindelse ved chromatografi på silicagelsøjle under eluering med en blanding af chloroform, acetone og triethylamin (6:3:1). Man omkrystalliserer den opnåede forbindelse af ethanol og får 11,53 g af en forbindelse med smp. 172°C.

Fremstilling af hydrochlorid.

Man suspenderer den ovenfor opnåede forbindelse i 500 ml ethanol, tilsætter dråbevis en opløsning af saltsurt ethanol indtil en sur pH-værdi, genopløser i varmen, filtrerer, inddamper til halvt rumfang, krystalliserer, suger fra, vasker med ethanol og tørrer. Der fås 12,1 g forbindelse med smp. 190°C, som man omkrystalliserer af ethanol, hvorved man får 9,25 g forbindelse med smp. 180°C og dernæst 220°C.

Analyse: $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O = 389,3$

beregnet: C% 64,78 H% 5,70 N% 7,20

fundet: 64,1 6,0 6,9

Det som udgangsstof benyttede 5-chlor-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol kan fremstilles som beskrevet i fransk patentskrift nr. 2.362.628.

Eksempel 5.

Neutralt oxalat af 4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-1-2H-pyridin-ethanol.

Trin A: 3-(1-(2-(2-tetrahydropyranloxy)-ethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol.

Man tilbagesvaler i 5 timer 30 minutter under omrøring og indifferent atmosfære 6,93 g 3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol (beskrevet i fransk patentskrift nr. 2.362.628) opløst i 70 ml isobutylmethylketon ved 100°C med 11,13 g natriumcarbonat og 14 ml 2-((2-chlorethyl)-oxy)-tetrahydro-2H-pyran, lader derpå afkøle og holder i iskoldt vand. Man ekstraherer med ethylacetat, vasker med vand og med saltvand, tørrer, inddamper til tørhed og får 9,9 g forbindelse i krystallinsk tilstand, som man renser ved chromatografi på silicagel (elueringsmiddel: chloroform, acetone og triethylamin (85:10:5)), og man får 7,85 g krystaller med smp. 135°C.

Trin B: Neutralt oxalat af 4-(1H-indol-3-yl)-3,6-dihydro-1-2H-pyridinethanol.

Man indfører den i forrige trin opnåede forbindelse i 156 ml ethanol (95%), tilsætter 15,6 ml 6 N saltsyre, omrører 3 timer 30 minutter under indifferent atmosfære, hæl-

der den fremkomne blanding i 1 liter vand, tilsætter 10 ml natriumhydroxidopløsning, filtrerer og vasker de således opnåede krystaller med vand. Man tørrer under formindsket tryk og får 4,068 g krystaller med smp. 164-165°C.

Fremstilling af neutralt oxalat.

Man opløser 3,815 g af den ovenfor fremstillede forbindelse i 200 ml ethanol, tilsætter 992 mg oxalsyre, genopløser de opnåede krystaller i 1,5 liter ethanol under tilbagesvaling, filtrerer i varmen, inddamper opløsningen, lader krystallisere langsomt, suger fra, skyller med ethanol og får 3,245 g af den forventede forbindelse med smp. 197-200°C.

Analyse: $C_{32}H_{38}N_4O_6 = 574,683$

beregnet: C% 66,88 H% 6,66 N% 9,74

fundet: 66,6 6,6 9,6

Eksempel 6.

Hydrochloridet af 3-(1-cyclopropylmethyl)-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridin-4-yl-5-nitro-1H-indol.

Man omrører i 23 timer under indifferent atmosfære ved ca. 70°C 11,88 g hydrochlorid af 5-nitro-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol med 148 ml dimethylformamid, 12,72 g natriumcarbonat og 4,8 ml chlormethylcyclopropan, lader afkøle, tilsætter 450 ml destilleret vand, omrører 1 time, suger fra, skyller med vand, tørrer og får 10,8 g produkt i rå tilstand, som man chromatograferer på silicagel (elueringsmiddel: chloroform, acetone og triethylamin (6:3:1)). Der fås 8,3 g af den forventede forbindelse med smp. 187-188°C.

Fremstilling af hydrochlorid.

Man suspenderer 8,7 g af den i forrige trin fremstillede base i 130 ml ethanol, isafkøler, tilsætter saltsurt ethanol indtil en pH-værdi på 1 under omrøring, omrører 2 timer under indifferent atmosfære, suger fra, skyller med ethanol, tørrer og får 9,55 g af den forventede forbindelse, som man omkrystalliserer af methanol. Der fås 7,2 g krystaller med smp. 253-255°C.

Analyse: $C_{17}H_{20}ClN_3O_2 = 333,826$
 beregnet: C% 61,16 H% 6,03 Cl% 10,62 N% 12,58
 fundet: 61,5 6,1 10,9 12,4

Eksempel 7.

Neutralt oxalat af 4-(5-chlor-1H-indol-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-2H-pyridinpropanol.

Trin A: 3-(1-(3-(2-tetrahydropyranyloxy)-propyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol.

Man opvarmer til 100-105°C i 24 timer under omrøring og under indifferent atmosfære 11,6 g 5-chlor-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol opløst i 120 ml isobutylmethylketon med 15,9 g natriumcarbonat og 22 ml 3-((3-chlorpropyl)-oxy)-tetrahydro-2H-pyran, lader derpå afkøle og hældes i 500 ml vand.

Man omrører i 1 time, ekstraherer med ethylacetat, vasker med vand og med saltvand, tørrer, inddamper til tørhed og får 29,6 g af et krystallinsk stof, som man renser ved chromatografi på silicagel (elueringsmiddel: chloroform, acetone og triethylamin (6:3:1)), og man får 13,1 g krystaller med smp. 161°C.

Trin B: Neutralt oxalat af 4-(5-chlor-1H-indol-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-2H-pyridinpropanol.

Man indfører det i forrige trin opnåede stof i 290 ml ethanol (95%), tilsætter 71,5 ml 2 N saltsyre, omrører i 4 timer under indifferent atmosfære, hælder den fremkomne blanding i 500 ml vand, gør alkalisk med natriumhydroxidopløsning, omrører 1 time, filtrerer og vasker de således opnåede krystaller med vand. Man tørrer under formindsket tryk og får 7,7 g krystaller med smp. 161-162°C.

Fremstilling af neutralt oxalat.

Man opløser 7,7 g af den ovenfor fremstillede forbindelse i 77 ml ethanol, tilsætter 1,66 g oxalsyre opløst i 16 ml ethanol, omrører under indifferent atmosfære, suger fra, skyller med ethanol, omkrystalliserer af destilleret vand, suger fra, skyller, tørrer og får 7,11 g af den forventede forbindelse med smp. 195°C og 217°C.

Analyse: $C_{34}H_{40}Cl_2N_4O_6 = 671,627$

beregnet: C% 60,80 H% 6,00 Cl% 10,55 N% 8,34

fundet: 60,7 6,0 10,8 8,2

- hydrochloridet af 5-methylthio-3-(1-propyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl)-1H-indol 50 mg
- tilsætningsstof til dannelse af en tablet på 100 mg (enkeltheder vedrørende tilsætningsstof: lactose, stivelse, talkum, magnesiumstearat)

Farmakologisk undersøgelse.

1) Antagonisme over for amphetaminsterectypier.

Forsøgene udføres på hold på 5 hanrotter på 150-180 g. Hvert dyr anbringes individuelt i en kasse (29 x 25 x 17 cm) indeholdende noget savsmuldaaffald.

Man lader 30 minutter forløbe mellem indgiften af den undersøgte forbindelse og indsprøjtningen ad intraperitoneal vej af 8 mg/kg dexamphetaminsulfat. Dyrenes adfærd noteres derpå hver halve time i 5 timer med en pointgivning ifølge Halliwell m.fl. (Brit. J., Pharmacol. 1964, 23, 330-350); Dyret sover (0); det er vågent, men ubevægeligt (1); det bevæger sig i buret (2); det snuser til låget (3); det slikker væggene (4); det rører savsmuldet eller -spånerne eller stængerne i buret med tænderne (5); det bider i smånerne eller burets stænger (6).

Intensiteten af stereotypierne udtrykkes i form af et antal point mellem 0 og 30 svarende til summen af de værdier, som opnås ved de 5 rotter i et hold hver gang. Pointsummen i løbet af 5 timer beregnes.

Forbindelserne indgives ad intraperitoneal vej.

Den dosis af forbindelserne, som formindsker pointsummen i løbet af 5 timer med ca. 50%, er 20 mg/kg for forbindelsen ifølge eksempel 4 og 25 mg/kg for forbindelsen ifølge eksempel 2.

2) Antagonisme over for apomorphinsterectypier.

Forsøgene udføres på hold på 5 rotter efter en protokol inspireret af Janssen m.fl. (Arzneim. Forsch. 1965,

15, 104-117; 1967, 17, 841-854). Hvert dyr anbringes individuelt i en kasse af plexiglas (20 x 10 x 10 cm; Nicolet), hvis bund er dækket med et tyndt lag savspåner.

En dosis på 1,5 mg/kg apomorphinhydrochlorid indsprøjtes ad intravenøs vej 30 minutter efter intraperitoneal indgift af den undersøgte forbindelse.

Dyrene iagttages 15 minutter efter indsprøjtningen af apomorphin i 1 minut. De stereotype bevægelser af mundområdet vurderes ifølge Boissier og Simon (Thérapie, 1970, 25, 933-949): Ingen karakteristisk reaktion (0); nogen snusen, slikning og tygning (1); intens snusen og stadig slikning (2); stadig tygning (3).

Intensiteten af stereotypierne udtrykkes i form af en pointgivning fra 0 til 15 svarende til summen af de værdier, som opnås for de 5 rotter på et hold 15 minutter efter indsprøjtningen af apomorphin.

Den dosis af forbindelserne, som reducerer pointsummen med ca. 50%, er 2 mg/kg for forbindelsen ifølge eksempel 2 og 7 mg/kg for forbindelsen ifølge eksempel 1.

3) Antagonisme over for katalepsi fremkaldt af prochlorpemazin.

Forsøgene udføres på hold på 5 hanrotter på ca. 100 g.

Den undersøgte forbindelse indgives ad intraperitoneal vej samtidig med en dosis på 15 mg/kg prochlorpemazin ad intraperitoneal vej.

Katalepsien vurderes hver time i 7 timer ved forsøget med krydsning af poterne i samme side (Boissier, Simon, Thérapie, 1963, 18, 1257-1277) med følgende pointgivning: Dyret modsætter sig krydsning af forben med bagben i samme side (0); det accepterer kun krydsning i den ene side (0,5); det accepterer krydsning i begge sider (1).

Forbindelsen ifølge eksempel 1 modsætter sig den katalepsi, som fremkaldes af prochlorpemazin, fra en dosis på 10 mg/kg, og forbindelsen ifølge eksempel 5 fra en dosis på 20 mg/kg.

Denne antikataleptiske virkning er særlig interessant, thi den viser sig ved doser, som er lavere end de doser, hvor forbindelserne selv udøver en kataleptisk virkning.

4) Antiemetisk virkning.

Antagonismen over for opkastning fremkaldt af apomorphin undersøges på hunde (Chen og Ensor, J. Pharmac. Exp. Therap. 1959, 93, 245-250).

Antallet af opkastninger fremkaldt af en subkutan indsprøjtning af 0,1 mg/kg apomorphinhydrochlorid bestemmes på hvert dyr 8 dage før forsøget.

Den undersøgte forbindelse i vandig opløsning indgives ad subkutan vej i varierende doser 30 minutter før apomorphinhydrochloridet.

Forbindelsen ifølge eksempel 2 reducerer de af apomorphin fremkaldte opkastninger med ca. 50% ved en dosis på 0,01 mg/kg, og forbindelsen ifølge eksempel 1 ved en dosis på 0,08 mg/kg.

5) Undersøgelse af akut toksicitet.

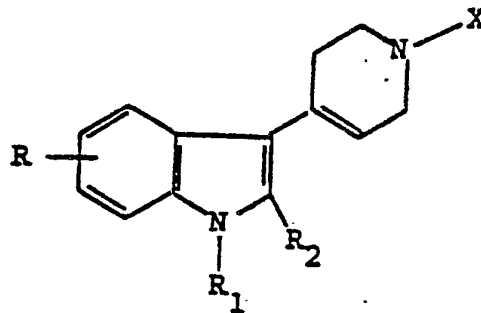
Den akutte toksicitet bestemmes på hold på 10 mus på ca. 20 g, på hvilke man ad intraperitoneal vej indgiver voksende doser af den undersøgte forbindelse.

Dødeligheden konstateres 48 timer efter indgiften af forbindelsen.

Den dødelige dosis 50, DL_{50} , af forbindelsen ifølge eksempel 4 er over 400 mg/kg, for forbindelsen ifølge eksempel 5 er den 300 mg/kg, og for forbindelsen i eksempel 1 og 2 er den 200 mg/kg.

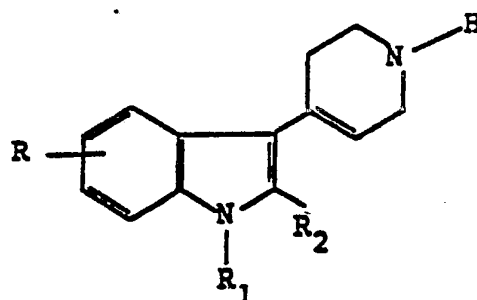
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-substituerede tetrahydropyridinylindolderivater med den almene formel I



I

hvor X betegner en phenoxyalkylgruppe, hvor alkylgruppen
 5 indeholder 1-5 carbonatomer, en alkylgruppe indeholdende
 1-6 carbonatomer, cycloalkyl indeholdende 5-6 carbonato-
 mer, cycloalkylalkyl indeholdende 4-7 carbonatomer, alken-
 yl indeholdende 2-5 carbonatomer, alkynyl indeholdende
 3-5 carbonatomer eller aralkyl indeholdende 7-12 carbon-
 10 atomer eller hydroxyalkyl, hvor alkylgruppen indeholder
 2-5 carbonatomer, og R betegner et hydrogenatom eller et
 halogenatom eller en alkoxygruppe med 1-3 carbonatomer,
 nitro, amino, trifluormethyl eller methylthio, R₁ og R₂
 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-3
 15 carbonatomer, idet det bemærkes, at hvis R betegner hydro-
 gen eller halogen eller alkoxy med 1-3 carbonatomer, så
 betegner X obligatorisk hydroxyalkyl eller phenoxyalkyl
 defineret som ovenfor, eller deres farmaceutisk accep-
 table additionssalte med uorganiske eller organiske sy-
 20 rer, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en for-
 bindelse med formelen II

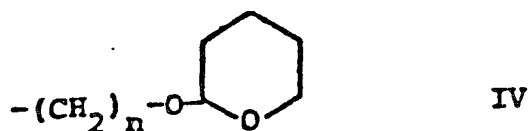


II

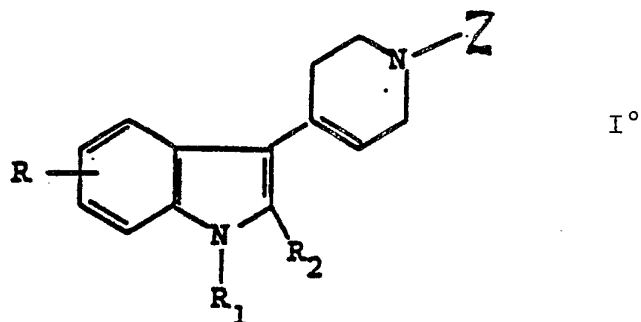
hvor R , R_1 og R_2 har samme betydning som ovenfor, med et halogenid med den almene formel III'



hvor Hal betegner et chlor-, brom- eller iodatom, og
 5 X'' betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, cycloalkyl med 5-6 carbonatomer, cycloalkylalkyl med 4-7 carbonatomer, alkenyl med 2-5 carbonatomer, alkynyl med 3-5 carbonatomer, aralkyl med 7-12 carbonatomer eller phenoxyalkyl, hvor alkylgruppen indeholder 1-5 carbonatomer
 10 eller en tetrahydropyranloxyalkylgruppe med formel IV



hvor n betegner et helt tal med værdien 2, 3, 4 eller 5 til opnåelse af en forbindelse med formel I°



hvor R , R_1 og R_2 har samme betydning som ovenfor, og $Z = X''$, hvorpå man hydrolyserer, hvis $Z =$ gruppen IV,
 15 og om ønsket behandler med en uorganisk eller organisk syre til dannelse af det farmaceutisk acceptable salt deraf.