



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 471/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

633 795

⑳ Gesuchsnummer: 4468/77

㉔ Anmeldungsdatum: 07.04.1977

㉓ Priorität(en): 08.04.1976 US 675112

㉒ Patent erteilt: 31.12.1982

㉑ Patentschrift veröffentlicht: 31.12.1982

㉑ Inhaber:
Endo Laboratories, Inc., Garden City/NY (US)

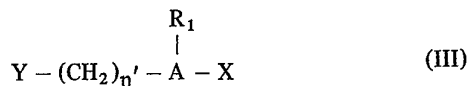
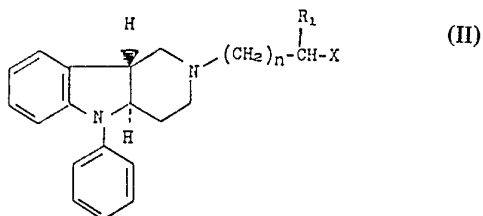
㉒ Erfinder:
Joel Gilbert Berger, Montclair/NJ (US)

㉓ Vertreter:
Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Trans-Hexahydro-pyrido-Indolen.**

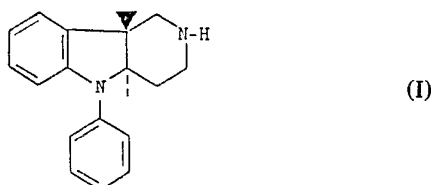
⑤⑦ Die nach dem neuen Verfahren erhaltenen Trans-Hexahydro-pyrido-Indole haben die Formel (II)

mit Verbindungen der Formel (III)



X, R₁ und n sind im vorangehenden Patentanspruch 1 charakterisiert.

Hergestellt werden die Verbindungen der Formel (II), indem Verbindungen der Formel (I)



umgesetzt werden.

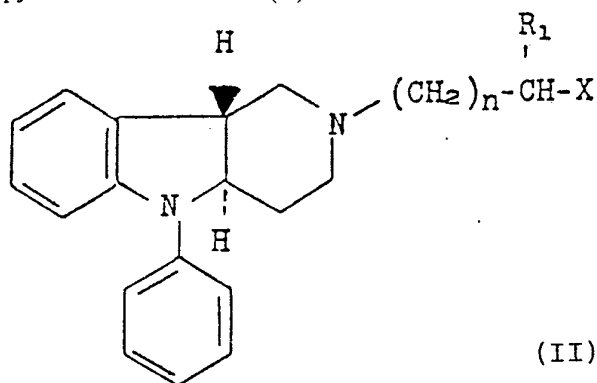
Y und n' sind ebenfalls im vorangehenden Patentanspruch 1 definiert.

Bei Bedarf werden die so erhaltenen Verbindungen der Formel (II) zu den entsprechenden Säureadditionssalzen weiter reagiert.

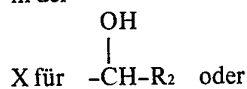
Die derart erhaltenen Verbindungen der Formel (II) zeigen verschiedenartige, sehr interessante pharmakologische Eigenschaften.

PATENTANSPRÜCHE

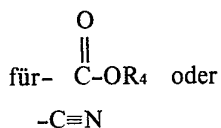
1. Verfahren zur Herstellung von Trans-Hexahydro-pyrido-Indole der Formel (II)



in der



mit R_2 und $\text{R}_3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ oder $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$,



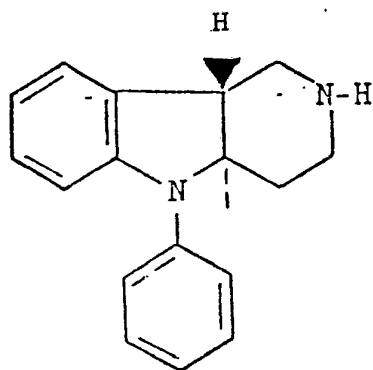
mit $\text{R}_4 = \text{H}, \text{CH}_3$ oder C_2H_5 ,

R_1 für H oder CH_3 und n für 0 bis 9 stehen, mit der Ausnahme, dass

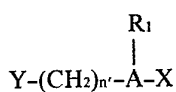
(a) wenn $\text{X} = \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}_3, \text{R}_3 \neq \text{H};$ und

(b) wenn $\text{R}_1 = \text{CH}_3, n = 1$ bedeuten,

sowie von deren Additionssalze mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I)



mit Verbindungen der Formel (III)



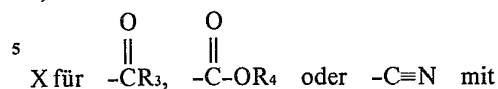
(III),

worin, wenn $n' = 0-9$ ist, A für $-\text{CH}-$ und Y für Cl, Br oder I oder, worin, wenn $n' = 0$ ist, A für $=\text{C}-$ und Y für CH_2 stehen und R_1 wie oben definiert ist, zu Verbindungen der Formel (II) umgesetzt werden, welche gegebenenfalls zu den entspre-

2

chenden Säureadditionssalzen weiter reagiert werden.

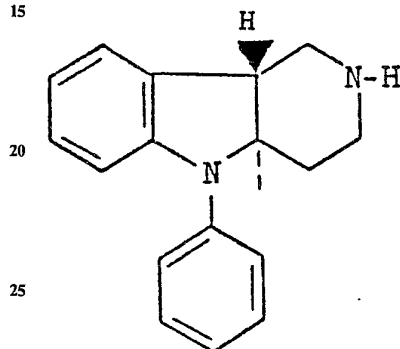
2. Verfahren nach Anspruch 1, worin in Formel (II) n für 1,



$\text{R}_3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ oder C_3H_6 Cycloalkyl; und $\text{R}_4 = \text{CH}_3$ oder C_2H_5 stehen,

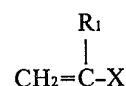
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (I)

(II),

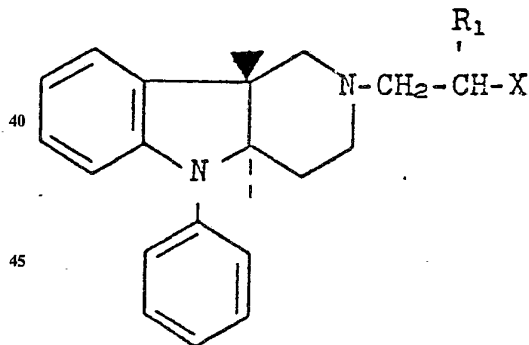


(I)

mit der Verbindung der Formel



35 umgesetzt, um eine Verbindung der Formel (II)

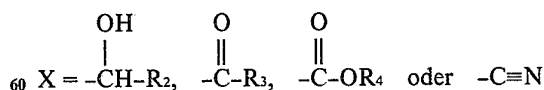


(II)

50 herzustellen, in der R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

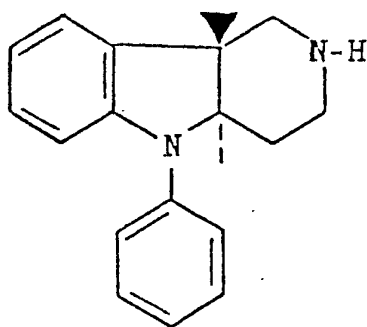
(I) 3. Verfahren nach Anspruch 1, worin in Formel (II)

55 $n = 0-9$

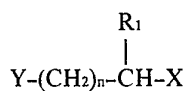


$\text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ oder $\text{C}_3\text{-C}_6$ Cycloalkyl,
 $\text{R}_3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ oder $\text{C}_3\text{-C}_6$ Cycloalkyl und
 $\text{R}_4 = \text{CH}_3$ oder C_2H_5

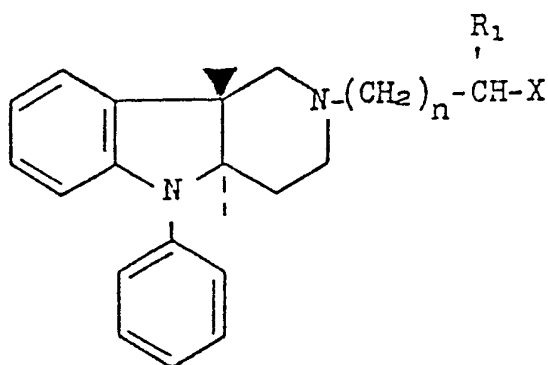
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



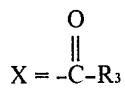
umsetzt, um eine Verbindung der Formel (II)



(II)

herzustellen, in der R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

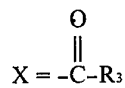
4. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II), worin



$$n = 0-2$$

$$R_1 = H$$

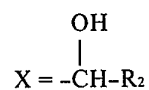
$$R_3 = CH_3$$



$$n = 1$$

$$R_1 = H$$

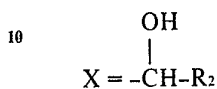
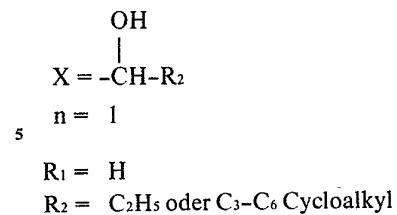
$$R_3 = C_2H_5 \text{ oder } C_3-C_6 \text{ Cycloalkyl}$$



$$n = 0-2$$

$$R_1 = H$$

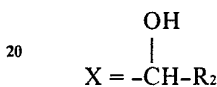
$$R_2 = CH_3$$



$$n = 0-9$$

$$R_1 = H$$

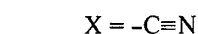
$$R_2 = H$$



$$n = 1$$

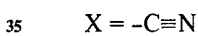
$$R_1 = CH_3$$

$$R_2 = H$$



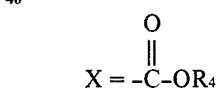
$$n = 0-9$$

$$R_1 = H$$



$$n = 1$$

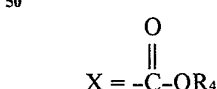
$$R_1 = CH_3$$



$$n = 0-9$$

$$R_1 = H$$

$$R_4 = H, CH_3 \text{ oder } C_2H_5$$



$$n = 1$$

$$R_1 = CH_3$$

$$R_4 = H, CH_3 \text{ oder } C_2H_5$$

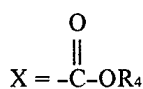
60

bedeuten.

5. Verwendung der mittels des Verfahrens gemäss Anspruch 1 erhaltenen Verbindungen der Formel (II), worin

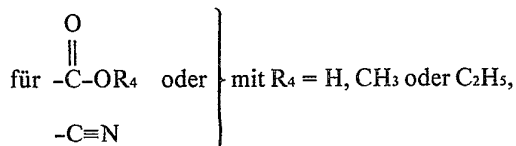
$$n = 0-9;$$

oder

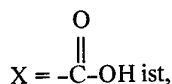


$R_4 = \text{CH}_3 \text{ oder } \text{C}_2\text{H}_5$

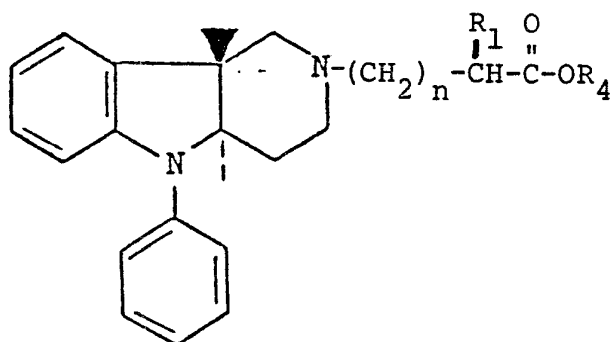
und



sind, zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II),
worin

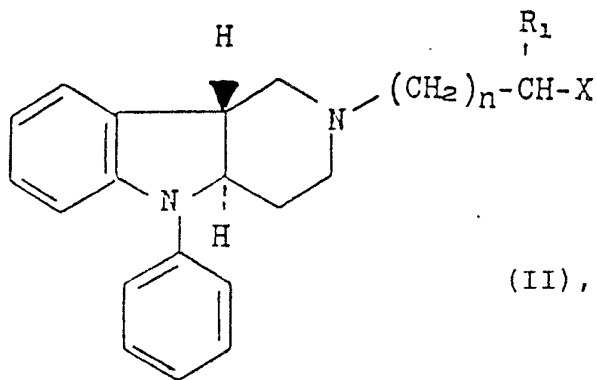


dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der
Formel



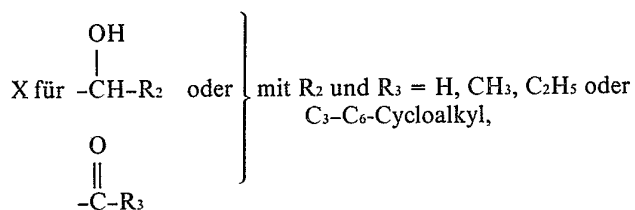
worin
 R_4 für CH_3 oder C_2H_5 steht,
mit einer wässrigen Säure umsetzt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
Trans-Hexahydro-pyrido-Indolen der Formel (II)



(II),

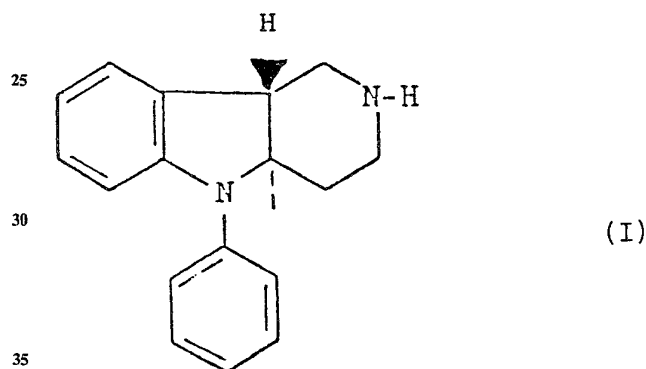
in der



R_1 für H oder CH_3 und
 n für 0 bis 9
stehen, mit der Ausnahme, dass

- (a) wenn $X = \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_3, R_3 \neq \text{H};$ und
(b) wenn $R_1 = \text{CH}_3, n = 1$ bedeuten,

sowie von deren Additionssalze mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (I)



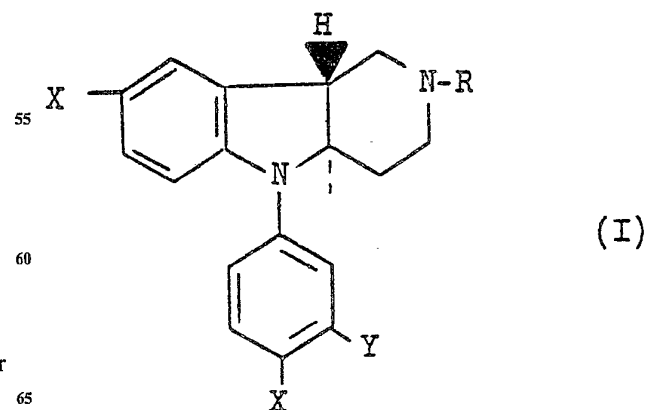
(I)

mit Verbindungen der Formel (III)



(III),

worin, wenn $n' = 0-9$ ist, A für $-\text{CH}-$ und Y für Cl, Br oder I
oder, worin, wenn $n' = 0$ ist, A für $=\text{C}-$ und Y für CH_2 stehen.
Die US-Anmeldung 522 145 vom 8. 11. 1974, die eine continuation-in-part-Anmeldung der US-Anmeldung 422 613 vom 6. 12. 1973, die aufgegeben wurde, ist, offenbart gewisse neue trans-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole der allgemeinen Formel

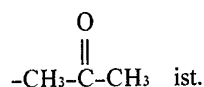


(I)

in der X, Y und R Wasserstoff oder gewisse organische Reste sein können, sowie ihre pharmazeutisch geeigneten Salze.

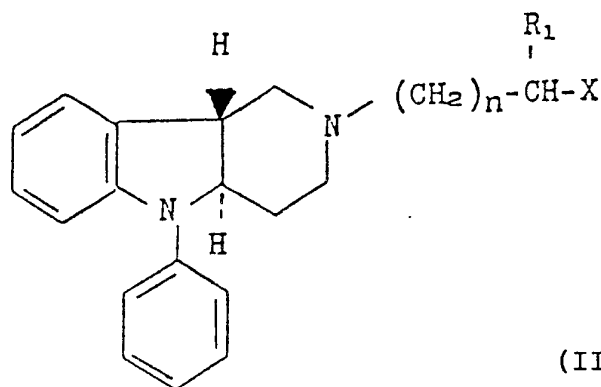
Diese Indole sind wirksam als Analgetika, Sedativa, starke Tranquilizer, schwache Tranquilizer, Muskelrelaxantien und/oder hypotensive Mittel.

Insbesondere wird die «nor»-Verbindung beschrieben, d.h. die Verbindung der Formel (I), in der X, Y, und R = H sind, die ein geeignetes Ausgangsmaterial für im wesentlichen sämtliche Verbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind. Zusätzlich beschreibt die US-Anmeldung 422 613 Verbindungen der Formel (I), in der X und Y Wasserstoff und R =



Heath-Brown, Chem.Ind. (London) S. 1595-6, 1969, beschreibt, 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-2-methyl-5-phenyl-1H-pyrido [4,3-b] indolhydrochlorid. Die an die 4a- und 9b- Kohlenstoffatome gebundenen Wasserstoffatome stehen in cis-Stellung zueinander aufgrund der verwendeten Reduktionsmethode (Na/flüssiges NH₃). Für diese Verbindung wird in dieser Literaturstelle keine Anwendbarkeit angegeben.

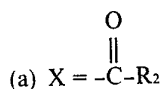
Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Trans-Hexahydro-pyrido-Indolen der Formel (II)



mit X, R₁ und n gemäss Patentanspruch 1, ist im vorangehenden Patentanspruch 1 charakterisiert.

Die Verbindungen der Formel (II) sind geeignet als ZNS-Depressiva mit starker Tranquilizer-Aktivität oder als Zwischenprodukte für die Herstellung solcher starker Tranquilizer. Das bedeutet, dass für eine gegebene Verbindung, selbst wenn eine der zwei Antipoden als Tranquilizer per se nicht verwendbar ist, dieser jedoch nützlich für die Herstellung des anderen Antipoden ist.

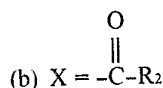
Zurzeit bevorzugte Verbindungen, die gemäss der Erfindung erhalten werden, sind solche der Formel (II), in denen



$$n = 0-2$$

$$\text{R}_1 = \text{H}$$

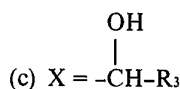
$$\text{R}_2 = \text{CH}_3;$$



$$n = 1$$

$$\text{R}_1 = \text{H}$$

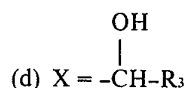
$$\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5 \text{ oder } \text{C}_3-\text{C}_6 \text{ Cycloalkyl}$$



$$n = 0-2$$

$$\text{R}_1 = \text{H}$$

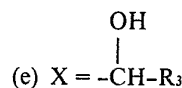
$$\text{R}_3 = \text{CH}_3;$$



$$n = 1$$

$$\text{R}_1 = \text{H}$$

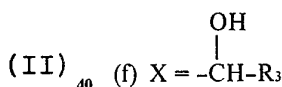
$$\text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5 \text{ oder } \text{C}_3-\text{C}_6 \text{ Cycloalkyl}$$



$$n = 0-9$$

$$\text{R}_1 = \text{H}$$

$$\text{R}_3 = \text{H};$$



$$n = 1$$

$$\text{R}_1 = \text{CH}_3$$

$$\text{R}_3 = \text{H};$$

$$\text{(g) X} = -\text{C}\equiv\text{N}$$

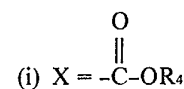
$$n = 0-9$$

$$\text{R}_1 = \text{H};$$

$$\text{(h) X} = -\text{C}\equiv\text{N}$$

$$n = 1$$

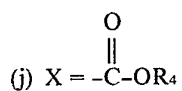
$$\text{R}_1 = \text{CH}_3$$



$$n = 0-9$$

$$\text{R}_1 = \text{H}$$

$$\text{R}_4 = \text{H, CH}_3 \text{ oder } \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{und}$$



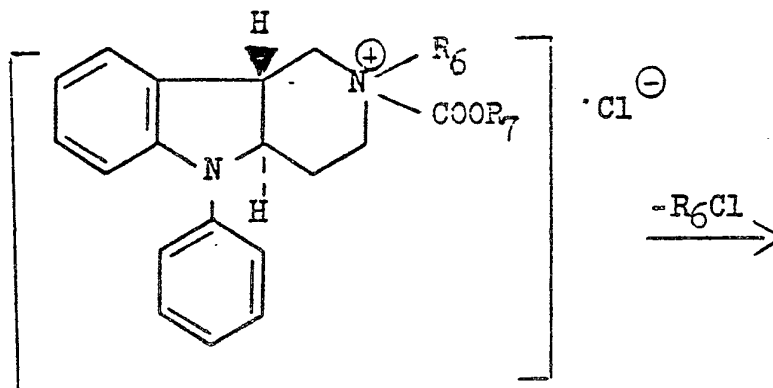
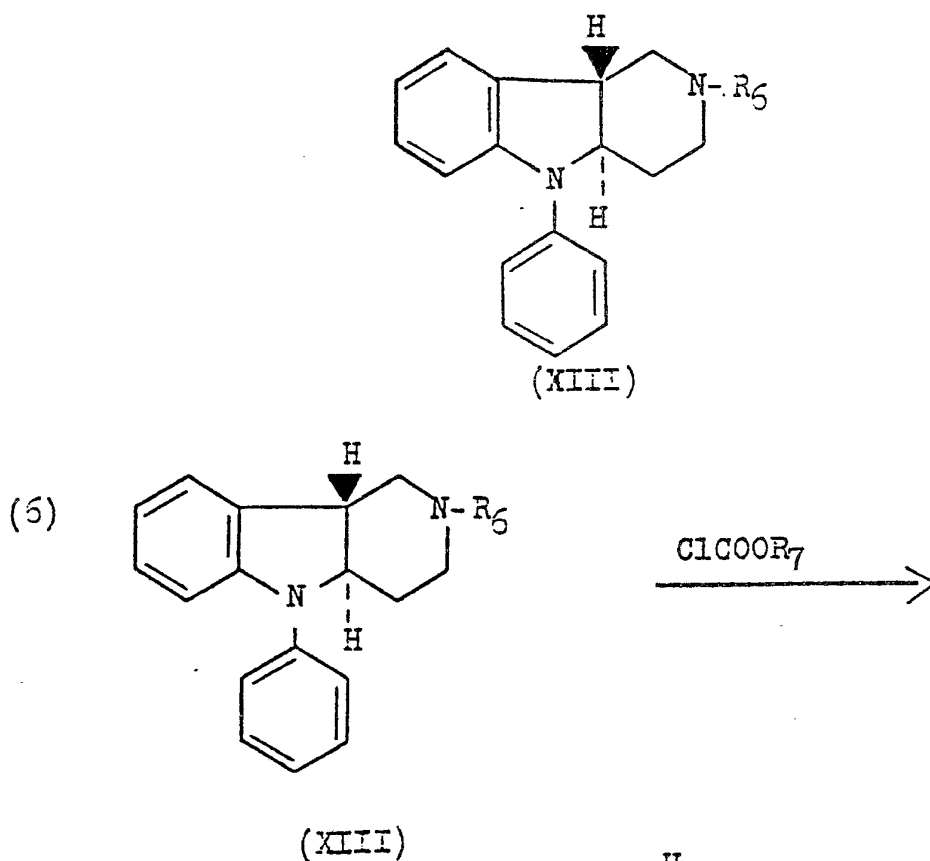
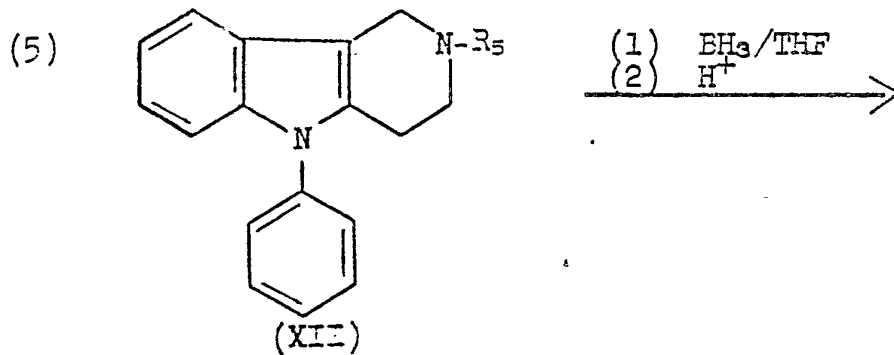
$n = 1$

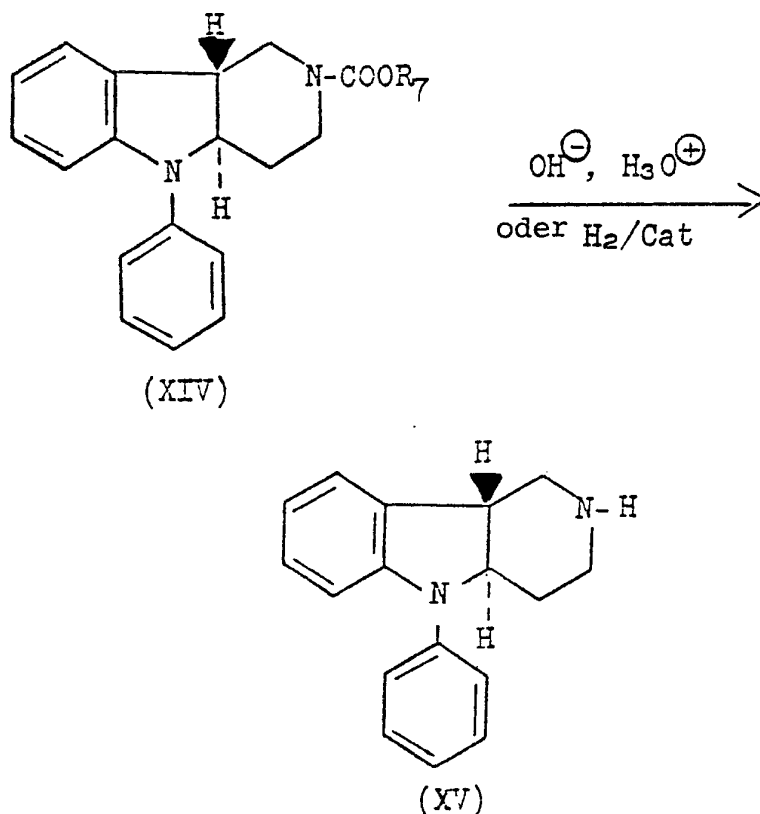
$R_1 = \text{CH}_3$

5 $R_4 = \text{H}, \text{CH}_3 \text{ oder } \text{C}_2\text{H}_5$

Die Ausgangsverbindung der Formel (III) bilden Gegenstand der US-Anmeldung 522 145. Ihre Synthese wird dort

detailliert beschrieben und wird im folgenden summarisch dargestellt:





In den vorstehenden Formeln, und wo in der Beschreibung verwendet, haben die Symbole die folgenden Bedeutungen:
 R_5 ist dasselbe wie R_6 oder ist



worin R_8 Phenyl, Chlorphenyl, Methylphenyl, Methoxyphenyl oder Cyclopropyl ist;
 R_6 ist Methyl, Äthyl, Benzyl, Benzyl, das am Ring mit Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert ist, oder Cyclopropylmethyl, und
 R_7 ist C_1 - C_4 Alkyl, Vinyl, Benzyl, p-Menthylbenzyl, p-Menthoxybenzyl oder Phenyl.

Die Reaktion (5) geht von 5-Phenyl-2,3,4,5-Tetrahydro-1H-pyrido [4,3-b] indol (Formel XII) aus. Die Ausgangsmaterialien der Formel (XII) werden nach der Fischer-Indol-Synthese, einer säurekatalysierten Kondensation zwischen 4-Piperidon oder einem 1-substituierten 4-Piperidon und einem 1,1-Diphenylhydrazin, hergestellt, gemäss dem von Hörlein in US-PS 2 786 059 und Chem.Ber.87,463 (1954) beschriebenen Verfahren, an das sich im Falle des unsubstituierten 4-Piperidons eine übliche Alkylierung oder Acylierung anschliesst.

Die Verbindung 1,1-Diphenylhydrazin ist im Handel erhältlich. Die benötigten N-substituierten 4-Piperidone können einfach durch Alkylierung von 4-Piperidon oder Acylierung/Reduktion des Äthylenacetals von 4-Piperidon mit anschliessender Hydrolyse unter üblichen Bedingungen hergestellt werden.

Die Reaktion (5), d.h. die Reduktion der Tetrahydrovorläufer der Formel (XII) zu den Hexahydroverbindungen der Formel (XIII) wird üblicherweise in Tetrahydrofuran mit einem 4- bis 5fachen molaren Überschuss eines Borhydrid-Tetrahydrofuran (BH_3 /THF)-Komplexes bei einer Tempe-

ratur so niedrig wie 0°C oder so hoch wie die Rückflusstemperatur des Tetrahydrofurans durchgeführt. In manchen Fällen ist eine höhere Temperatur notwendig oder wünschenswert und das Tetrahydrofuranlösungsmittel wird verdünnt oder durch einen höhersiedenden Äther wie z. B. Diglyme oder Dioxan ersetzt. Die Reaktionstemperatur überschreitet im allgemeinen 110°C nicht. Nach der Reduktion wird die Mischung angesäuert, z. B. mit etwa 4-bis 10molarer Chlorwasserstoffsäure, auf etwa 100°C erhitzt, der Kühlung überlassen und mit Ätznatron neutralisiert.

Die Reduktion mit BH_3 /THF mit anschliessender Säurebehandlung ergibt Verbindungen, in denen die Wasserstoffatome an die in den Stellungen 4a und 9b stehenden Kohlenstoffatome in trans-Stellung gebunden sind. Dies wurde durch Röntgenstrahlenkristallographie des Methiodids von ($\pm$)-2,3,4,5,9b-Hexahydro-2-methyl-5-phenyl-1H-pyrido[4,3-b] indol bestätigt.

Reaktionsserie (6)

Die Verbindung der Formel (XV) kann nicht direkt durch Reduktion mit BH_3 /THF und anschliessende Säurebehandlung der entsprechenden Tetrahydroverbindung hergestellt werden. Daher muss diese Verbindung aus Verbindungen der Formel (XIII) gemäss der Reaktionsfolge (6) hergestellt werden.

In der Reaktionsfolge (6) wird eine Verbindung der Formel (XIII) zunächst mit einem Chlorformiat $ClCOOR_7$ umgesetzt. Diese Reaktion kann bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 110°C , vorzugsweise 90 bis 110°C , in einem organischen Lösungsmittel wie z. B. Benzol, Toluol oder Dioxan durchgeführt werden. Das anfänglich durch die Reaktion mit dem Chlorformiat gebildete quaternäre Ammoniumsalz wird nicht isoliert und die Reaktion läuft weiter bis zu der Verbindung der Formel (XIV). Diese Verbindung kann, aber muss nicht, isoliert werden. Die Hydrolyse der Verbindung der Formel (XIV) zur Herstellung der Verbindungen

dung der Formel (XV) kann in einem C₁-C₅ Alkanol, das 0 bis 10% Wasser enthält und einem Hydroxyd von Kalium, Natrium, Lithium oder Calcium bei einer Temperatur im Bereich von 65 bis 140°C durchgeführt werden. Alternativ kann die Hydrolyse in wässriger Mineralsäure, z. B. Essigsäure oder Chlorwasserstoffsäure bei Temperaturen im Bereich von 20 bis 110°C durchgeführt werden. Die Hydrogenolyse, die angewendet wird, wenn R₁ ein Benzylrest oder ein substituierter Benzylrest ist, kann bei 1–3 Atm. Wasserstoffdruck, einer Temperatur im Bereich von 30 bis 60°C und einem Platin, Palladium oder Raney-Nickel-Katalysator durchgeführt werden.

Die Verbindung der Formel (XV) hat zwei asymmetrische Zentren, die sich aus der Reduktion der $\Delta^{4a,9b}$ -Doppelbindung zum trans-verknüpften System ergeben. Diese Verbindung kann in ihre rechts- und linksdrehenden Enantiomeren getrennt werden, die als Ausgangsmaterialien für optisch aktive Verbindungen gemäss der Erfindung dienen. Ihre Trennung ist neu und wurde wie folgt durchgeführt:

Beispiel 1 (Ausgangsstoffherstellung)

Eine heisse Lösung von 95 g (0,234 Mol) von (+)-di-p-Toluylenweinsäure in 600 ml Äthanol wurde zu einer heissen Lösung von 58,5 g (0,234 Mol) des Racemats der Verbindung (XV) in 600 ml Äthanol gegeben. Fast augenblicklich begann sich eine Fällung zu bilden. Die erhaltende Mischung wurde langsam der Abkühlung auf Raumtemperatur während 2 Stunden überlassen, worauf das kristallisierte Salz filtriert wurde.

40,7 g dieses Materials wurden in Äther suspendiert und kräftig mit einem Überschuss einer 10%igen Natriumhydroxydlösung gerührt. Die Feststoffe lösten sich auf und die Ätherschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum abgedampft, wobei ein Öl erhalten wurde, das dann in einer kleinen Menge Äthanol, die in Eis gekühlt war, aufgenommen und angerieben wurde. Die erhaltende kristalline racemische Verbindung schied sich ab und wurde abfiltriert. Die Filtrate wurden im Vakuum eingedampft, wobei ein Öl erhalten wurde, das dann in trockenem Äther gelöst und mit einem Überschuss ätherischer HCl behandelt wurde, um einen weissen Feststoff zu ergeben. Dieser Feststoff wurde abfiltriert, mit trockenem Äther gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei 21,1 g des rechtsdrehenden Salzes erhalten wurden [α]_D²⁵ + 50,8° (c 1,4, H₂O). Nach Stehenlassen für mehrere Stunden wurden aus den Mutterlaugen des (+)-di-p-Toluylenartratsalzes zusätzliche Feststoffe abgeschieden. Dieses Material wurde filtriert (48,7 g) und genau in der Weise wie für das Material, das oben beschrieben wurde, aufgearbeitet, wobei 17,9 g des linksdrehenden Hydrochlorids erhalten wurden [α]_D²⁵ -49,6° (c 1,3, H₂O).

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 2

(±)-trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-5-phenyl-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-propionsäure, Äthylesterhydrochlorid

5 g (0,020 Mol) der Verbindung der Formel (XV) wurden in 500 ml Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 3,3 ml (0,030 Mol) Äthylacrylat behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 3 Tage stehengelassen und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in trockenem Äther aufgenommen und das Hydrochloridsalz durch Behandeln mit überschüssigem trockenem Chlorwasserstoff hergestellt. Die Fällung wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 217°C (Zers.)

Analyse

Ber.: %C 68.28 %H 7.05 %N 7.24 %Cl 9.16
Gef.: %C 68.14 %H 7.02 %N 7.25 %Cl 9.24

Beispiel 3

(±)-trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-5-phenyl-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-propionitril

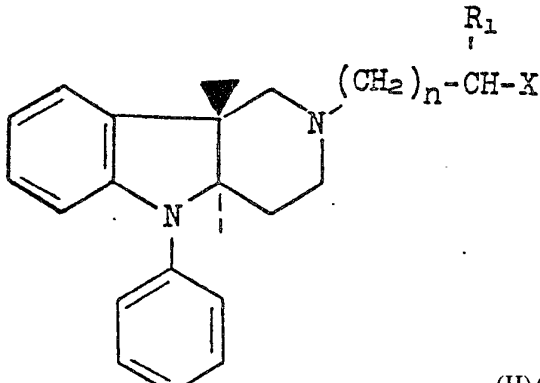
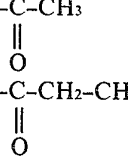
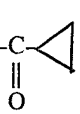
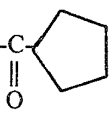
2 g (0,008 Mol) der Verbindung der Formel (XV) wurden in 150 ml Äthanol mit leichtem Erwärmen gelöst. 1 ml (0,015 Mol) Acrylnitril wurde dann bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 5 Tage stehengelassen und dann im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 107,7 bis 108,5°C.

Analyse

Ber.: %C 79.17 %H 6.98 %N 13.85
Gef.: %C 79.22 %H 6.98 %N 13.75

Die folgenden Verbindungen können in ähnlicher Weise wie in Beispielen 2 und 3 beschrieben hergestellt werden:

Tabelle 1

				
(II) (n = 1)				
	X	R ₁	Schmelzpt.	Salz
a.	-COOCH ₃	-H		
b.	-COOCH ₃	-CH ₃	204–205°C (Zers.)	(HCl)
c.	-C≡N	-CH ₃		
d.	-C-CH ₃	-H	196°C (Zers.)	(HCl)
e.		-H	96°C	-
f.		-H		
g.		-H		

Beispiel 4

(±)-trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-5-phenyl-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-buttersäure, Äthylesterhydrochlorid

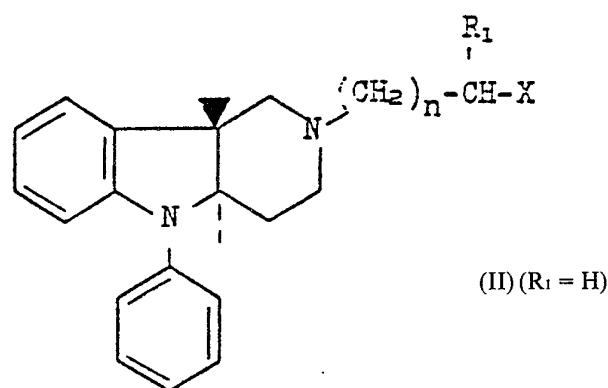
5 g (0,020 Mol) der Verbindung der Formel (XV) wurden in 30 ml DMF gelöst und 6,5 ml (0,05 Mol) Triäthylamin, 5 g (0,030 Mol) Kaliumjodid und 4,5 g (0,030 Mol) Äthyl-4-chlorbutyrat wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde erhitzt und auf etwa 65 °C für etwa 30 Stunden unter Rühren gehalten. Es wurde dann auf Raumtemperatur gekühlt, worauf die Mischung in etwa 100 ml Wasser gegossen und dann 3mal mit etwa 250 ml Benzol extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und filtriert. Die wässrige Phase wurde dann mit etwa 100 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Das Chloroformfiltrat wurde mit dem Benzolfiltrat kombiniert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in etwa 50 ml Äthanol aufgenommen, worauf 8 ml konzentrierte HCl zugegeben wurden. Die Fällung wurde abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 247°C (Zers.)

Analyse

Ber.: %C 68.89 %H 7.30 %N 6.99 %Cl 8.44
Gef.: %C 69.13 %H 7.03 %N 7.02 %Cl 8.85

Unter Verwendung der geeigneten funktionellen Haloverbindung und der Verbindung der Formel (XV) können in ähnlicher Weise wie in Beispiel 4 beschrieben die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

Tabelle 2



n	X	Schmelzpt.	(Salz)
a. 0	-C-CH_3 $\parallel$ O	219°C (Zers.)	(HCl)
b. 2	-C-CH_3 $\parallel$ O	248-249,5°C	(HCl)
c. 4	-C-CH_3 $\parallel$ O	213,5-214,5°C	(HCl)
d. 1	-C- $\parallel$ O	213,5-214,5°C	(HCl)
e. 2	$\text{-C}\equiv\text{N}$		
f. 4	$\text{-C}\equiv\text{N}$		
g. 0	$\text{-COOC}_2\text{H}_5$	199-199,5°C	(HCl)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

n	X	Schmelzpt.	(Salz)
h. 2	$\text{-COOC}_2\text{H}_5$	192-194°C (HCl); $[\alpha]_D^{25} = +41,9^\circ\text{C}$ (c 1,02, MeOH)	
i. 2	$\text{-COOC}_2\text{H}_5$	188-191°C (HCl); $[\alpha]_D^{25} = -41,4^\circ\text{C}$ (c 0,95, MeOH)	
j. 3	-COOCH_3		
k. 4	$\text{-COOC}_2\text{H}_5$	197-198°C (HCl)	
l. 9	$\text{-COOC}_2\text{H}_5$	193,5-194,5°C	(HCl)

Beispiel 5

(±)-trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-5-phenyl-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-buttersäurehydrochlorid

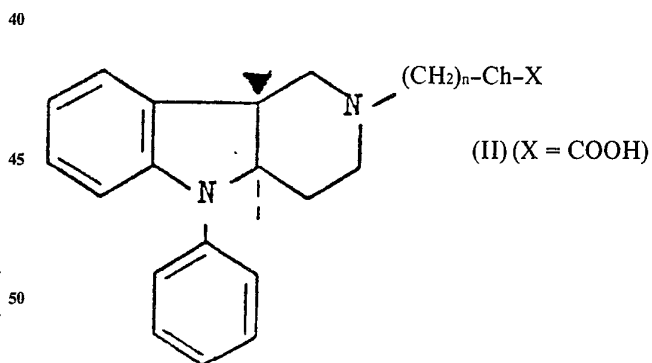
10,6 g (0,264 Mol) (±)-trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-5-phenyl-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-buttersäureäthylesterhydrochlorid (Verbindung von Beispiel 4) wurden in 80 ml 6n-Chlorwasserstoffsäure suspendiert und 20 Minuten am Rückfluss erhitzt. Unmittelbar nach dem Kühlen erhielt man eine Fällung, die abfiltriert und mit einer geringen Menge Wasser gewaschen wurde, worauf man die gewünschte Verbindung vom Schmelzpunkt 247°C erhielt.

Analyse

Ber.: %C 67.63 %H 6.77 %N 7.51 %Cl 9.51
Gef.: %C 66.75 %H 6.71 %N 7.70 %Cl 9.85

Unter Verwendung geeigneter Methyl- oder Äthylester können die folgenden Säureadditionssalze in ähnlicher Weise wie in Beispiel 5 beschrieben erhalten werden.

Tabelle 3



n	R ₁	Schmelzpt.	(Salz)
a. 0	-H		
b. 1	-H		
c. 1	-CH ₃	205-207°C (Zers.)	(HCl)
d. 2	-H	273-274°C (Zers.) $[\alpha]_D^{27} = +26,8^\circ\text{C}$ (c 1,00, H ₂ O)	(HCl)
e. 2	-H	273-274°C (Zers.) $[\alpha]_D^{27} = -25,5^\circ\text{C}$ (c 1,00, H ₂ O)	(HCl)
f. 3	-H		
g. 4	-H	279°C (Zers.)	(HCl)
h. 9	-H	169-171°C (Zes.)	(HCl)

Beispiel 6

(±)-trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-α-methyl-5-phenyl-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-butanolhydrochlorid

8,1 g (0,242 Mol) des Ketons (±)-5-(trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-5-phenyl-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-yl)-2-pentanone (Verbindung b. der Tabelle 2) wurden in 100 ml absolutem Äthanol gelöst und dazu 2,7 g (0,726 Mol) Natriumborhydrid auf einmal mit Rühren gegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und das erhaltene Produkt langsam durch Zugabe von 2n-Chlorwasserstoffsäure zersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 50%igem Natriumhydroxyd basisch gemacht und das Äthanol wurde aus der wässrigen Schicht abgetrennt. Das Äthanol wurde beinahe zur Trockene eingedampft, worauf Wasser zum Rückstand gegeben wurde. Dieses Gemisch wurde mit Tetrachlorkohlenstoff extrahiert, das dann mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in 50 ml Äthanol aufgenommen, worauf 4 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure zugegeben wurden. Die Fällung wurde abfiltriert und mit Äthanol gewaschen, wobei man die gewünschte Verbindung vom Schmelzpunkt 252,8 bis 253,8°C (Zers.) erhielt.

Analyse

Ber.: %C 70.84 %H 7.85 %N 7.51 %Cl 9.50
Gef.: %C 70.63 %H 8.15 %N 7.44 %Cl 9.50

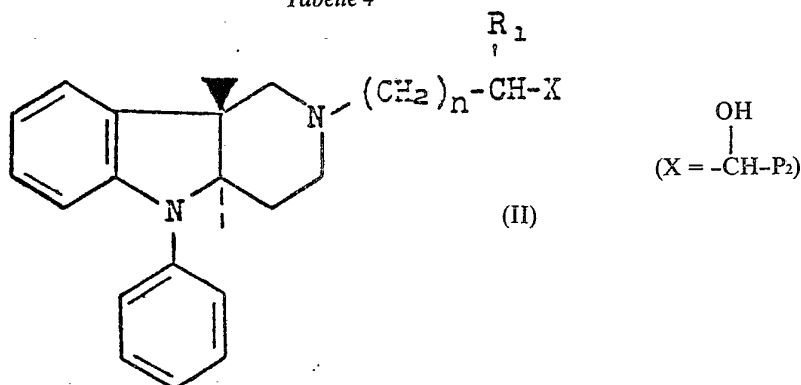
Beispiel 7

(±)-trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-5-phenyl-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-hexanolhydrochlorid

5,7 g (0,015 Mol) von (±)-trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-5-phenyl-2H-pyrido[4,3-b]indol-2-hexansäureäthylester (Verbindung k. aus Tabelle 2) als freie Base wurden in 50 ml trockenem THF suspendiert, worauf 570 mg (0,015 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml THF unter einer Stickstoffatmosphäre zugegeben wurden, was eine exotherme Reaktion zur Folge hatte. Die erhaltene Mischung wurde 90 Minuten am Rückfluss erhitzt, gekühlt und langsam mit Wasser zersetzt. Die anorganischen Salze wurden abfiltriert, mit THF gewaschen und die kombinierten THF-Mengen zu einem öligen Rückstand eingedampft, der in Chloroform aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach Abfiltrieren des Natriumsulfats wurde die Mutterlauge zu einem Öl eingedampft, das in Äther aufgenommen wurde, worauf die ätherische Lösung filtriert wurde. Nach Ansäuern mit ätherischer HCl wurde der ausgefällte Feststoff in warmem Aceton digeriert, filtriert und aus Äthanol umkristallisiert. Filtrieren gefolgt von Waschen ergab 1,7 g der gewünschten Verbindung vom Schmelzpunkt 200–202°C (Zers.).

Unter Verwendung der geeigneten Methyl- oder Äthylester zur Herstellung der entsprechenden primären Alkohole oder unter Verwendung der geeigneten Ketone zur Herstellung der entsprechenden sekundären Alkohole können die folgenden Alkohole in ähnlicher Weise wie in den Beispielen 6 und 7 beschrieben hergestellt werden.

Tabelle 4



	n	R ₁	R ₂	Schmelzp.	(Salz)
a.	0	-H	-H		
b.	0	-H	-CH ₃		
c.	1	-H	-H		
d.	1	-CH ₂	-H	236–237°C (Zers.)	(HCl)
e.	1	-H	-CH ₃		
f.	1	-H	-CH ₂ -CH ₃	180–183°C (mit vorherigem Sintern)	(HCl)
g.	1	-H			
h.	1	-H			
i.	1	-H		236–238°C	
j.	2	-H	-H		
k.	3	-H	-H		
l.	4	-H	-H		

Formulierung und Verwendung

Wie oben angegeben, sind die Verbindungen der Formel (II) aktiv als das ZNS dämpfende Mittel und weisen eine starke Tranquilizer-Wirksamkeit auf, die nützlich in der Behandlung von Geisteskrankheiten, einschliesslich Schizophrenie, sein können. Geisteskrankheiten umfassen Psychosen und Neurosen. Die eine Behandlung erforderlich machenden Symptome umfassen u.a. Angst, Unruhe, Erregung, Depression und Halluzinationen. Die zur Behandlung von Psychosen verwendeten Arzneimittel umfassen Chlorpromazin und verwandte Phenothiazine, Haloperidol und verwandte Butyrophenone, Reserpin und verwandte Alkaloide, Benzquinimid, Tetrabenazin und andere Benzochinoline und Chlorprothixen.

Alle diese Arzneimittel haben Nebenwirkungen, die ihre Verwendung begrenzen. Die Phenothiazine verursachen Blutdyscrasie, Gelbsucht, dermatologische Reaktionen, Parkinsonismus, Dyskinesie und Akathisie. Sie können auch Ohnmacht, Palpitation, nasale Verengung, trockenen Mund, Verstopfung und Verhinderung der Ejakulation hervorrufen. Viele derselben Nebenwirkungen weisen auch die Butyrophenone auf. Zusätzliche Nebenwirkungen sind Reserpin und ähnlichen Verbindungen gemein. Diese Nebenwirkungen umfassen geistige Depression, Bradykardie, Salivation, Flushing, Brechreiz und Diarrhöe.

Daher besteht ein tatsächliches und grosses Bedürfnis für psychotherapeutische Mittel, die wirksam sind und weniger Nebenwirkungen haben als die heute verwendeten Arzneimittel. Weiterhin besteht ein Bedürfnis für solche Arzneimittel, die andere Wirkungsweisen haben als die z.Zt. verwendeten Arzneimittel, da keines von diesen vollständig wirksam ist.

Die Verbindungen der Formel (II) können bei der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Schizophrenie in jeder Weise verabreicht werden, die den Kontakt des Wirkstoffs mit der Wirkungsstelle im Körper des Warmblüters bewirkt. Beispielsweise kann die Anwendung parenteral, z.B. subkutan, intravenös, intramuskulär oder intraperitoneal erfolgen. Alternativ oder gleichzeitig kann die Verabreichung oral erfolgen.

Die angewendete Dosis hängt vom Alter, dem Gesundheitszustand und Gewicht des Empfängers, dem Typ und der Schwere der Erkrankung, der Art einer eventuellen gleichzeitigen anderen Behandlung, und von der Häufigkeit der Behandlung und der Natur der gewünschten Wirkung ab. Im allgemeinen wird eine tägliche Dosis der aktiven Verbindung bei etwa 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht liegen. Normalerweise sind 0,02 bis 20 und vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen/Tag wirksam, um die gewünschten Ergebnisse zu erhalten. Für noch wirksamere Verbindungen gemäss der Erfindung, z.B. das ($\pm$)-Trans-1,3,4,4a,5,9b-Hexahydro-5-phenyl-2H-pyrido-[4,3-b]indol-2-buttersäurehydrochlorid kann die tägliche Dosis im Bereich von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 5 mg/kg und insbesondere von 0,1 bis 2 mg/kg liegen. Für diese Verbindung würde die Menge für 1 Tablette etwa 10 mg betragen, die 1- bis 4mal täglich verabreicht wird.

Die dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem der Verbindungen der Formel (II) wurde durch Versuche belegt, die mit weissen weiblichen Mäusen durchgeführt wurden, bei denen der Verlust an Erkundungsaktivität, Blepharoptosis, Catalepsie, Verlust des abdominalen Muskeltonus und selektiv der grössere Verlust des Hebereflexes als des Greifreflexes gezeigt wurde. Alle diese Eigenschaften sind charakteristisch für starke Tranquilizer (siehe R.A. Turner «Screening Methods in Pharmacology», Academic Press, N.Y. 1965).

Beschreibung der Tests

Weibliche weisse Mäuse, die 17–24 Stunden gefastet hatten und 16–20 g wogen, erhielten die Testverbindung oral in einer Menge von 4, 12, 36, 108 und 324 mg/kg und wurden 0,5, 2, 5 und 24 Stunden nach dem Erhalt der Testverbindungen auf Zeichen des Erkundungsverlustes (Explor.), Blepharoptosis (ptosis), Katalepsie (Cat), Tonus des Abdominal-Muskels (M. Tone), Hebereflexes (Lift) und Greifreflexes (Grip) beobachtet.

Erkundungsaktivität

Die Maus wird auf ein rostfreies Drahtmaschennetz (8" x 12", 3 Maschen/" , 1/4" Maschenöffnungen) «Schuhkarton»-Deckel (1" hoch) gesetzt und auf normale Aktivitäten wie z.B. Bewegungen der Nase, Bewegungen des Kopfes mit offensichtlicher visueller Prüfung der Umgebung und/oder Herumlaufen auf dem Drahtnetz beobachtet. Normale Mäuse sprechen innerhalb 2–3 Sekunden an. Die Abwesenheit oder die merkliche Verringerung dieser Aktivitäten während 5 Sekunden stellt den Verlust an Erkundungsaktivität dar.

Ptosis

Die Maus wird am Schwanz hochgehoben und auf das Drahtnetz gesetzt, wobei ihr Kopf dem Beobachter gegenüber ist. Bilaterales Augenlidschliessen von 50% oder mehr 2 Sekunden nach dem Hinsetzen wird als Ptosis angesehen.

Katalepsie

Die Maus wird mit ihren Vorderpfoten auf die Ecke eines rostfreien «Schuhkarton»-Deckels von 1" Höhe plaziert, der mit einem Klebstreifen bedeckt ist. Falls die Maus beide Vorderpfoten nicht innerhalb 5 Sekunden von der Ecke des Deckels entfernt, wird dies als Katalepsie angesehen.

Tonus des abdominalen Muskels

Der Beobachter streicht mit Daumen und Zeigefinger die abdominale Muskulatur der Maus leicht. Weichheit (oder selten, Spannung) wird aufgenommen.

Greif- und Hebereflexe

Die Maus wird leicht am Schwanz gegen einen horizontalen Nr.-12-Draht (12 gauge wire), der 25 cm oberhalb des Arbeitstisches stramm gespannt war, geschwungen. Nachdem die Maus den Draht mit ihren Vorderpfoten ergriffen hat, wird ihr Hinterteil direkt unterhalb des Drahtes gehalten. Eine normale Maus greift den Draht mit ihren Vorderpfoten und hebt unmittelbar danach ihre Hinterbeine zum Draht. Das Ausbleiben des Greifens des Drahtes mit den Vorderpfoten in ein oder zwei Versuchen ergab den Verlust des Greifreflexes; das Ausbleiben des Hebens der hinteren Glieder, um den Draht mit wenigstens einer Hinterpfote innerhalb 5 Sekunden zu ergreifen ergab den Verlust des Hebereflexes.

Ergebnisse

Ein ED₅₀-Wert, d.h. die berechnete Dosis, bei der 50% der Mäuse angesprochen haben würden, wurde für jede der beschriebenen Parameter für jede geprüfte Verbindung berechnet. Die ED₅₀-Werte sind in Tabelle 5 aufgeführt und können mit den Daten eines üblichen starken Tranquilizers, dem Chlorpromazin, verglichen werden.

Tabelle 5

Verbindung	Explor.	Ptois	Cat.	M. Tone	Lift	Grip
Beispiel 3	36.0	49.0	18.0	18.0	-	-
Beispiel 2	200.0	100.0	100.0	100.0	100.0	>324.02
Tabelle 2, Verbindung a.	168.0	23.0	187.0	23.0	136.0	260.0
Beispiel 4	3.8	2.4	2.6	3.4	4.8	>324.0
Tabelle 1, Verbindung d.	9.0	11.0	32.0	19.0	44.0	109.0
Beispiel 5	2.0	1.4	2.0	1.8	3.8	324.0
Tabelle 2, Verbindung h.	3.0	1.6	1.6	1.8	3.0	300.0
Tabelle 2, Verbindung i.	300.0	200.0	200.0	>324.0	>324.0	>324.0
Tabelle 3, Verbindung d.	0.9	0.8	1.1	0.8	1.8	200.0
Tabelle 3, Verbindung e.	300.0	>324.0	200.0	300.0	>324.0	>324.0
Beispiel 6	<3.0	<3.0	4.0	<3.0	3.2	70.0
Tabelle 2, Verbindung b.	<3.0	<3.0	5.6	4.5	7.0	87.0
Chlorpromazin	7.0	7.0	8.0	8.0	8.0	240.0
Tabelle 2, Verbindung k.	5.0	3.2	7.0	9.7	9.7	>324.0
Tabelle 3, Verbindung g.	4.4	2.6	9.7	5.6	7.8	300.0
Beispiel 7	1.1	1.9	2.6	1.7	4.4	>324.0
Tabelle 2, Verbindung g.	<324.0	>324.0	>324.0	>324.0	>324.0	>324.0
Tabelle 1, Verbindung b.	20.0	36.0	60.0	60.0	60.0	300.0
Tabelle 2, Verbindung d.	4.5	6.0	6.0	3.6	19.0	290.0
Tabelle 4, Verbindung i.	<4.0	<4.0	7.0	7.0	<4.0	60.0
Tabelle 3, Verbindung c.	7.0	12.0	7.0	<4.0	20.0	200.0
Tabelle 2, Verbindung l.	4.5	4.0	15.0	10.0	12.0	>324.0
Tabelle 3, Verbindung h.	5.6	9.0	12.0	7.0	21.0	>324.0
Tabelle 4, Verbindung d.	5.6	8.0	36.0	23.0	40.0	400.0
	7.8	18.7	13.6	29.0	23.2	-
Tabelle 1, Verbindung e.	7.0	20.0	7.0	12.0	60.0	200.0
Tabelle 4, Verbindung f.	<4.0	7.0	<4.0	7.0	12.0	>324.0

Die Verbindungen können in Arzneimittelzusammensetzungen formuliert werden, die eine Verbindung der Formel (II) oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon zusammen mit pharmazeutisch geeigneten Trägern enthalten. Die Träger können entweder fest oder flüssig sein, und die Zusammensetzungen können in Form von Tabletten, mit Flüssigkeit gefüllten Kapseln, trocken gefüllten Kapseln, wässrigen Lösungen, nichtwässrigen Lösungen, Suppositorien, Sirupen, Suspensionen u.dgl. formuliert sein. Die Zusammensetzung kann geeignete Konservierungstoffe, Farbstoffe und Geschmacksstoffe enthalten. Einige Beispiele von Trägerstoffen, die bei der Herstellung der Arzneimittel verwendet werden können, sind Gelatinekapseln, Zucker wie z.B. Lactose und Saccharose, Stärken, Dextrane, Celluloseverbindungen wie z.B. Methylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Gelatine, Talkum, Stearinsäuresalze, Pflanzenöle wie z.B. Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Sesamöl, Olivenöl, Maisöl und Theobromaöl, flüssiges Petrolatum, Polyäthylenglykol, Glycerin, Sorbit, Propylenglykol, Äthanol, Agar, Wasser und isotonische Kochsalzlösung.

Bei der Formulierung der Arzneimittel werden die üblichen Verfahren und Vorsichtsmassnahmen verwendet. Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung müssen steril sein, indem man entweder sterile Ingredienzien verwendet und die Herstellung unter aseptischen Bedingungen durchführt oder durch Sterilisieren der Endzusammensetzung durch eine der üblichen Massnahmen wie z.B. Behandeln im Autoklaven unter geeigneten Temperatur- und Druckbedingungen. Die übliche Vorsicht muss ausgeübt werden, so dass keine unverträglichen Bedingungen zwischen den aktiven Komponenten und den verdünnenden, konservierenden oder geschmacksgebenden Mitteln oder bei den angewendeten Herstellungsbedingungen auftreten.

35 Typische Arzneimittelformulierungen, die für die Verabreichung der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen benutzt werden können, werden im Folgenden aufgeführt:

40 Eine geeignete Menge von Tabletten kann hergestellt werden, so dass jede Tablette die folgenden Bestandteile enthält:

Verbindung d. von Tabelle 3	10 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	1 mg
45 Stärke	20 mg
Mikrokristalline Cellulose	70 mg
Magnesiumstearat	4 mg
Plasdone	7 mg

50 Das aktive Ingrediens wird mit der mikrokristallinen Cellulose gemischt und mit einer PVP-Lösung granuliert. Das Granulat wird getrocknet und durch ein Sieb einer geeigneten Grösse zerkleinert. Das kolloidale Siliciumdioxid, die Stärke und das Granulat werden gemischt. Das Magnesiumstearat wird zu der obigen Mischung zugegeben, indem man durch ein Sieb No. 30-mesh siebt und 5 Minuten mischt. Dann wird zu Tabletten verpresst.

Hartgelatine kapseln können hergestellt werden, indem man Standard-zweiteilige Hartgelatine kapseln mit der folgenden Mischung unter Verwendung einer üblichen Kapselherstellungsvorrichtung mischt:

Verbindung von Beispiel 5	10 mg
Lactose	150 mg
65 Talkum	12 mg
Magnesiumstearat	5 mg

Eine geeignete Menge an Weichgelatine kapseln kann

hergestellt werden, indem man ein Gemisch der aktiven Verbindung in Sojabohnenöl in eine Gelatine kapsel mit Hilfe einer positiven Verdrängerpumpe einspritzt. Jede Weichgelatine kapsel enthält 10 mg des aktiven Ingredients. Die Kapseln werden dann in Petroläther gewaschen und getrocknet.

Eine wässrige Suspension für die orale Verabreichung wird unter Verwendung von üblichen Massnahmen hergestellt, so dass jeweils 5 ml die folgenden Bestandteile enthalten:

Verbindung h. von Tabelle 2	10	mg
Sirup	40	% v/v
Glyzerin	10	% v/v
Sorbit	5	% v/v
Natriumbenzoat	5	mg
Methylcellulose	5	% w/v
Carboxymethylcellulose	5	% w/v
Geschmackstoffe	0,1	% v/v
Wasser Q.S.	5	ml

Eine geeignete Menge von Suppositorien wird hergestellt,

so dass jedes Suppositorium folgendes enthält:

Verbindung h. von Tabelle 3	10	mg
Wecobbe M (Warenzeichen)	2,5	g

5

Eine parenterale Zusammensetzung, die für die intramuskuläre Verabreichung geeignet ist, wird hergestellt, so dass jeder ml das Folgende enthält:

10	Verbindung von Beispiel 6	10	mg
	Polysorbate 80	1	mg
	Benzylalkohol	1,5%	v/v
	Natriumchlorid in einer Menge, die ausreicht, um eine isotonische Lösung zu bereiten		
15	Wasser für die Injektion Q.S.	1	ml

Eine grosse Anzahl verschiedener anderer pharmazeutischer Trägerstoffe, Verdünnungsstoffe und Hilfsstoffe kann verwendet werden. Derartige Stoffe werden in «Remington's Pharmaceutical Sciences» von E.W. Martin beschrieben, einem bekannten Standard-Werk auf diesem Gebiet.

20