

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

145 284

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 85 02 15 /P. 251969/

Pierwszeństwo _____

Int. Cl.⁴ C07D 457/14

Zgłoszenie ogłoszono: 86 08 26

Opis patentowy opublikowano: 88 12 31

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polish Patent Office

Twórcą wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Sandoz AG, Bazylea /Szwajcaria/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH 4,6,6a,7,8,12b-SZEŚCIOWODORO -INDOLO /4,3-ab/-FENANTRYDYN

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoru -indolo /4,3-ab/-fenantrydyn w postaci wolnych zasad lub soli addycyjnych z kwasami, o właściwościach dopaminergicznych i przeciwbólowych. Związki takie nie były dotychczas opisane w literaturze. W szczególności przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, rodnik /C₁₋₄/-alkilowy, /C₃₋₅/-alkenylowy, w którym podwójne wiązanie nie sąsiaduje z atomem azotu, rodnik /C₃₋₆/-cykloalkilo-/C₁₋₃/-alkilowy, rodnik fenilo /C₁₋₃/-alkilowy ewentualnie podstawiony w pierścieniu fenylowym grupą /C₁₋₄/-alkilową, /C₁₋₄/-alkoksylową, hydroksylową lub atomem chlorowca, albo rodnik 2- lub 3-furylo /C₁₋₃/-alkilowy, R₂ ma znaczenie podane wyżej dla R₁ za wyjątkiem atomu wodoru, X₁ i X₂ niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, rodniki /C₁₋₄/-alkilowe, grupy /C₁₋₄/-alkoksylowe, grupy hydroksylowe, atomy chlorowca lub grupy trójfluorometylowe, w postaci wolnych zasad lub soli addycyjnych z kwasami.

Nowe związki posiadają dwa asymetryczne atomy węgla w położeniu 6a i 12b, mogą więc występować w postaci racemicznej lub optycznie czynnej. Wynalazek obejmuje zarówno racematy, jak postacie optycznie czynne. Nowe związki mogą występować w postaci wolnej zasady lub jako sole addycyjne z kwasami. Jako przykłady odpowiednich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami wymienia się chlorowodorki, bromowodorki i wodorofurany. Grupy alkilowe lub alkoksylowe korzystnie mają jeden lub dwa atomy węgla, zwiąża jeden atom węgla. Atomy chlorowca mają liczbę atomową 9-53. Korzystnymi chlorowcami są brom, fluor i jod. Gdy rodnik fenilo-/C₁₋₃/-alkilowy jest podstawiony, korzystnie zawiera do 3 podstawników.

Korzystne są następujące znaczenia podstawników i ich kombinacje: R_1 oznacza wodór lub rodnik $/C_{1-4}/$ -alkilowy, R_2 oznacza rodnik $/C_{1-4}/$ -alkilowy, rodnik benzylowy, ewentualnie mono-podstawiony grupą $/C_{1-4}/$ -alkoksylową lub 2-furylometylową i/lub X_2 oznacza wodór. W grupie związków o wzorze 1 R_1 korzystnie oznacza atom wodoru, rodnik $/C_{1-4}/$ -alkilowy, $/C_{3-5}/$ -alkoksylowy, w którym podwójne wiązanie nie sąsiaduje z atomem azotu, rodnik $/C_{3-6}/$ -cykloalkilo- $/C_{1-3}/$ alkilowy, rodnik fenylo- $/C_{1-3}/$ -alkilowy ewentualnie monopodstawione grupą metylową, metoksylową, hydroksylową lub atomem chlorowca, albo rodnik 2- lub 3-furylo- $/C_{1-3}/$ -alkilowy, R_2 ma znaczenie podane wyżej dla R_1 za wyjątkiem atomu wodoru, X_1 i X_2 niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, grupy $/C_{1-4}/$ -alkilowe, $/C_{1-4}/$ -alkoksylowe, hydroksylowe, atomy chlorowca lub grupy trójfluorometylowe.

Według wynalazku sposób wytwarzania związków o wzorze 1 lub ich soli addycyjnych z kwasami, polega na tym, że utlenia się w pozycji 5, 5a pierścienia indolofenantrydyny związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , X_1 i X_2 mają znaczenie wyżej podane i otrzymuje związek o wzorze 1 w postaci wolnej zasady lub soli addycyjnej z kwasem. Utlenianie związków o wzorze 2 można prowadzić metodami konwencjonalnymi. Metody te są znane w chemii ergotalkaloidów, ponieważ nowe związki wykazują strukturę ergoliny, która jest skondensowana w pozycji 8, 9 z pierścieniem fenylovym. Utlenianie związków o wzorze 2 prowadzi się na przykład za pomocą MnO_2 jako łagodnego środka utleniającego.

Stosowane w sposobie według wynalazku związki wyjściowe zawierają różne 6a, 12b-trans-stereoizomery. Sposób według wynalazku można prowadzić stosując związki wyjściowe w postaci indywidualnych izomerów optycznie czynnych lub mieszanin izomerów, zwłaszcza racematów, przy czym prowadzi to do otrzymania odpowiednich produktów końcowych. Racematy można rozszczepiać na poszczególne składniki optycznie czynne, stosując znane metody, np. poprzez tworzenie odpowiednich soli addycyjnych z kwasami optycznie czynnymi, takimi jak kwas $/+/-$ lub $/-/-$ -migdałowy, i frakcjonowaną krystalizację diastereoizomerycznych soli addycyjnych z kwasami. Nowe związki można wyodrębniać w postaci wolnej lub w postaci soli addycyjnych z kwasami przy użyciu znanych metod. Materiały wyjściowe są znane albo można je wytwarzać w sposób konwencjonalny, np. jak opisano w przykładzie I.

Otrzymywane sposobem według wynalazku 4, 6, 6a, 7, 8, 12b-sześciodowodoro-indolo $/4,3-ab/$ fenantrydyny i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami są nowe i wykazują działanie farmakologiczne, w związku z czym można je stosować jako środki farmaceutyczne. Związki te wykazują działanie stymulujące receptory dopaminy w układzie sercowo-naczyniowym, co można wykazać w ten sposób, że redukują one ciśnienie krwi i zmniejszają opór naczyniowy górnej arterii kręzkowej u uspiętego psa /B.J. Clark, Postgrad. Med. J. 57 /Suppl. 1 / 45-54/. Nowe związki redukują ciśnienie krwi i zmniejszają opór arterii kręzkowych w dawce 100-1000 $\mu g/kg$.

W związku z tym, nowe związki mogą być wskazane do użytku jako stymulatory receptorów dopaminy, na przykład w przypadku leczenia zastoinowej niewydolności serca i w przypadku nadciśnienia, a także w przypadku schorzeń nerek ze zmniejszonym wydzieleniem moczu. W szczególności nowe związki wykazują aktywność dopaminergiczną in vivo na centralnym układzie nerwowym, co można wykazać przez kontralateralną rotację przy podawaniu dawek 1-10 mg/kg doustnie lub 0,3 mg/kg podskórnie szczurom, u których jednostronnie uszkodzenie nigro-neostriatalnego traktu dopaminy spowodowano drogą iniekcji 6-hydroksy-dopaminy /U.Ungerstedt, Acta physiol. scand. Suppl. 367, 69-93 /1973/.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku nadają się zwłaszcza do stosowania jako selektywne środki dopaminergiczne, na przykład do leczenia choroby Parkinsona. Ponadto związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują działanie przeciwbólowe co można stwierdzić na przykład w teście gorącej płytki u myszy /metoda według Eddy i Leimbach, J.Pharmac. Exp. 107, 385 /1953//, poddając dawki 10-100 mg/kg per os, w teście bólu artretycznego u szczura /według metody A.W.Pirio i inni, Eur. J. Pharmacol. 31, 207-215 /1975// podając dawki 5-50 mg/kg per os i badając wstrząs u małpy rezusa /według metody J.J.Boren i inni,

Amer. J. Physiol. 201, 429 /1961/, E.D. Weitzman i inni, Neurology 12, 264 /1962/ i B. Weiss i inni, J. Pharmacol. Exp. Ther. 131, 120 /1961/ i 143, 169 /1964// w dawkach 5-50 mg/kg per os. Nowe związki można więc stosować jako środki przeciwbólowe. Następujące przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek. Wszystkie temperatury są niekorygowane i są podane w stopniach Celsjusza.

P r z y k ł a d I. Trans-4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoro-7-metyloindolo [4,3-ab]-fenantrydyna

a/ 1,N-dwubenzozilo-4-metyloamino-1,2,2a,3-otterowodoro-benzo [c,d] indol. 30 g 1-benzozilo-1,2,2a,3,4,5,-sześciowodoro-4-ketobenzo [c,d]-indolu zawiesza się w 1200 ml eteru dwuetylowego wraz z 1,5 g kwaśnego katalizatora montmorylonitowego. Następnie do mieszanej zawiesiny wprowadza się w temperaturze pokojowej metyloaminę, ułatwiającą się metyloaminę rekondensuje się w chłodnicy z płaszczem wypełnionym suchym lodem i wprowadza z powrotem do roztworu reakcyjnego. W trakcie reakcji następuje rozpuszczenie i ponowne wytrącenie, przy czym przebieg reakcji sprawdza się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji nadmiar metyloaminy usuwa się, przepuszczając azot przez roztwór reakcyjny, a uzyskaną surową enaminę odsącza się, rozpuszcza w 600 ml chlorku metylenu i sączy do uzyskania klarownego przesączu. Przesącz ochładza się do temperatury 0° i miesza z 14,6 ml trójmetyloaminy. Do roztworu tego wkrapla się 12,4 ml chlorku benzozilu, w temperaturze 0°, mieszając. Po zakończeniu dodawania ochłodzenie przerywa się, a roztwór miesza dalej w ciągu 14 godzin w temperaturze pokojowej. Roztwór reakcyjny ekstrahuje się następnie 2n wodnym roztworem kwasu solnego, a następnie 2n roztworem amoniaku, połączone fazy organiczne przemycia się roztworem solanki, suszy nad siarozanem magnezu, sączy i zatęża. Surowy produkt otrzymuje się w postaci żółtego oleju, który w tej postaci wprowadza się do dalszej reakcji.

b/ /5aR^x, 6aS^x, 12bS^x/-4-benzozilo-4,5,5a,6,6a,7,8,12b-ośmiowodoro-8-keto-7-metyloindolo [4,3-ab] fenantrydyna. 40 g 1,N-dwubenzozilo-4-metyloamino-1,2,2a,3-otterowodorobenz [c,d] indolu rozpuszcza się w 2 litrach acetonu i napromieniowuje wysokociśnieniową lampą kwarcową /250 wat/. Uzyskaną stałą substancję odsącza się po upływie 4 godzin. Napromieniowanie kontynuuje się aż do chwili, gdy chromatografia nie wykazuje już obecności substancji wyjściowej w roztworze reakcyjnym. Osad rozpuszcza się w układzie chlerek metylenu/metanolu w stosunku 1:1, wygotowuje z węglem aktywnym, sączy przez ziemię okrzemkową i zatęża do wystąpienia krystalizacji. Krystaliczny produkt sączy się, przemycia i suszy, otrzymując związek o temperaturze topnienia 292-295°.

c/ /5aR^x, 6aS^x, 12bS^x/-4,5,5a,6,6a,7,8,12b-ośmiowodoro-7-metylo-indolo [4,3-ab] fenantrydyna. 8,5 g wodoru litowoglinowego zawiesza się w atmosferze azotu w 500 ml eteru dwuetylowego. Do zawiesiny tej dodaje się, mieszając, roztwór 17,1 g /5aR^x, 6aS^x, 12bS^x/-4-benzozilo-4,5,5a,6,6a,7,8,12b-ośmiowodoro-8-keto-7-metyloindoli [4,3-ab]-fenantrydyny w 150 ml otterowodorofuranu. Temperatura roztworu reakcyjnego wzrasta do temperatury wrzenia. Roztwór reakcyjny miesza się w ciągu 2 godzin, po czym hydrolizuje przez dodawanie stężonego wodnego roztworu wodorotlenku sodu, następnie miesza z siarozanem magnezu i ziemią okrzemkową i sączy. Płatek filtracyjny zawiesza się w 2n wodnym roztworze amoniaku i reekstrahuje octanem etylu. Połączone fazy organiczne suszy się nad siarozanem magnezu, sączy i zatęża. Tak otrzymany olej krystalizuje się z octanu etylu. Krystaliczny produkt odsącza się, przemycia i suszy, uzyskując związek o temperaturze topnienia 149-150°.

d/ trans-4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoro-7-metyloindolo-[4,3-ab] fenantrydyna. 2 g /5aR^x, 6aS^x, 12bS^x/-4,5,5a,6,6a,7,8,12b-ośmiowodoro-7-metyloindoli-[4,3-ab]-fenantrydyny rozpuszcza się w 250 ml chlorku metylenu. Następnie w roztworze tym zawiesza się 20 g świeżo strąconego dwutlenku manganu i otrzymaną zawiesinę miesza się w temperaturze pokojowej aż do chwili, gdy chromatografia cienkowarstwowa nie wykazuje już obecności związku wyjściowego. Następnie roztwór reakcyjny sączy się przez ziemię okrzemkową, zatęża, a uzyskany olej krystalizuje z chlorku metylenu. Otrzymuje się związek tytułowy o temperaturze topnienia 215°. Analogicznie do przykładu I otrzymuje się następujące związki o wzorze 1 /wszystkie są racematami/.

Przykład	R ₁	X ₁	X ₂	R ₂	Temperatura topnienia
1a	H	H	H	-CH ₂ -CH ₃	227-229° /2/
1b	H	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	224-225° /3/
1c	-CH ₃	H	H	-CH ₃	184-185° /1/
1d	H	H	H	-CH ₂ -CH=CH ₂	203° /1/
1e	H	H	H	wzór 3	230° /1/
1f	H	H	H	wzór 4	213° /1/
1g	H	11-OCH ₃	H	-CH ₃	211° /1/
1h	H	11-OH	H	-CH ₃	207° /1/
1i	H	10-OCH ₃	H	-CH ₃	225° /1/
1j	H	10-OH	H	-CH ₃	245° /1/
1k	H	10-CH ₃	H	-CH ₃	211° /1/
1l	H	11-CH ₃	H	-CH ₃	212° /1/
1m	H	10-CF ₃	H	-CH ₃	230° /1/
1n	H	10-CH ₃	12-CH ₃	-CH ₃	191° /1/
1o	H	11-Cl	H	-CH ₃	179° /1/
1p	H	12-CH	H	-CH ₃	265° /1/

/1/ zasada

/2/ wodorofumaran

/3/ bis/zasada/fumaran

Przykład II. /-/-trans-4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoro-7-metyloindolo- $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydyna

a/ /+/-/5aR^x, 6aS^x, 12bS^x/-4,5,5a,6,6a,7,8,12b-ośmiowodoro-7-metyloindolo $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydyna. 50 g /+/-/5aR^x, 6aS^x, 12bS^x/-4,5,5a,6,6a,7,8,12b-ośmiowodoro-7-metyloindoli $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -enantrydyny rozpuszcza się w 500 ml etanolu w temperaturze 70° wraz z 27,5 g kwasu /+/-migdałowego. Roztwór pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej, otrzymany krystaliczny produkt odsącza się, przemycia etanolem/eterem = 1:1, a następnie eterem i suszy. Tak otrzymany krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 184-185° rozpuszcza się na gorąco w 400 ml etanolu i pozostawia przez noc do wykrystalizowania. Otrzymuje się drugi produkt krystaliczny, który odsącza się i przemycia tak, jak pierwszy i suszy. Następnie drugi produkt krystaliczny przeprowadza się w wolną zasadę przez ekstrakcję in wodnym roztworem węgla sodu/ chlorkiem metylenu. Otrzymany związek wykazuje skręcalność optyczną $[\alpha]_D^{20} = +378,0^\circ /C=1,0/DMF/$ i jest dalej stosowany w tej postaci.

b/ /-/-trans-4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoro-7-metyloindolo $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydyna. /-/-trans-4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoro-7-metyloindolo $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydynę otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie I z /+/-/5aR^x, 6aS^x, 12bS^x/-4,5,5a,6,6a,7,8,12b-ośmiowodoro-7-metyloindolo $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydyny. Otrzymany związek krystalizuje z chlorku metylenu/metanolu = 1:1 i topnieje w temperaturze 215°; $[\alpha]_D^{20} = -610,7^\circ /C=0,84/DMF/$.

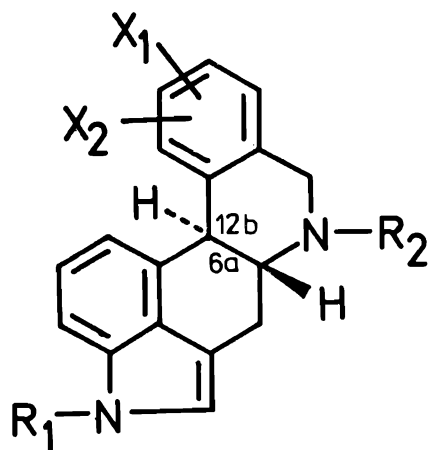
Przykład III. /+/-trans-4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoro-7-metyloindolo $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydyna.

a/ /-/-/ 5aR^x, 6aS^x, 12bS^x/-4,5,5a,6,6a,7,8,12b-ośmiowodoro-7-metyloindolo $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydyna. Stosując kwas /-/-migdałowy i ten sam związek wyjściowy, co w przykładzie IIa/, otrzymuje się odpowiedni /-/-związek.

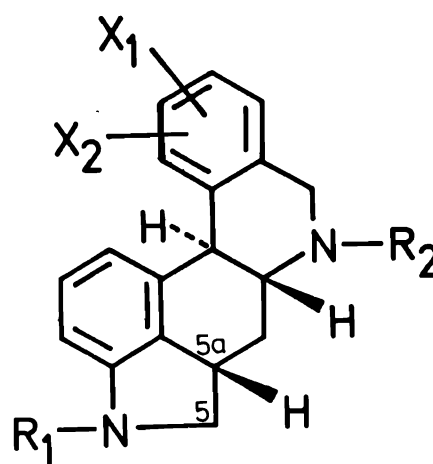
b/ /+/-trans-4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoro-7-metyloindolo $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydyna. /+/-trans-4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoro-7-metyloindolo $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydynę otrzymuje się odpowiednio z /-/-/5aR^x, 6aS^x, 12bS^x/-4,5,5a,6,6a,7,8,12b-ośmiowodoro-7-metyloindolo- $\begin{smallmatrix} 4,3 \\ ab \end{smallmatrix}$ -fenantrydyny, $[\alpha]_D^{20} = +613,1^\circ /c=0,83/DMF/$.

Z a s t r z e ż e n i e p a t e n t o w e

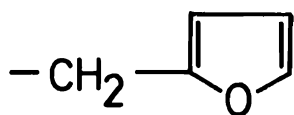
Sposób wytwarzania nowych 4,6,6a,7,8,12b-sześciowodoro-indolo- α , β -fenantrydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik $/C_{1-4}/$ -alkilowy, $/C_{3-5}/$ -alkenylowy, w którym podwójne wiązanie nie sąsiaduje z atomem azotu, rodnik $/C_{3-6}/$ -cykloalkilo- $/C_{1-3}/$ -alkilowy, rodnik fenylo- $/C_{1-3}/$ -alkilowy ewentualnie podstawiony w pierścieniu fenylovym grupą $/C_{1-4}/$ -alkilową, $/C_{1-4}/$ -alkoksylową, hydroksylową lub chlorowcem, albo rodnik 2- lub 3-furylo- $/C_{1-3}/$ -alkilowy, R_2 ma znaczenie podane wyżej dla R_1 , za wyjątkiem atomu wodoru, X_1 i X_2 niezależnie od siebie oznaczają atomy wodoru, rodniki $/C_{1-4}/$ -alkilowe, grupy $/C_{1-4}/$ -alkoksylowe, hydroksylowe, atomy chlorowca lub grupy trójfluorometylowe, albo ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że utlenia się w pozycji 5,5a pierścienia indolo-fenantrydynowego związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , X_1 i X_2 mają wyżej podane znaczenie, po czym wyodrębnia się otrzymany związek o wzorze 1 w postaci wolnej zasady lub soli addycyjnej z kwasem.



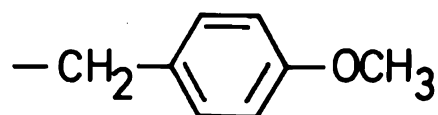
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4