



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207612
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

[22] Přihlášeno 18 05 78
[21] [PV 3239-78]

[32] [31] [33] Právo přednosti od 23 05 77
[799392] Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 15 09 80

[45] Vydáno 15 02 84

[72]
Autor vynálezu

WELCH WILLARD McKOWAN, MYSTIC, CONNECTICUT
(Sp. st. a.)

[73]
Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

[54] Způsob výroby trans-5-aryl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indolů

1

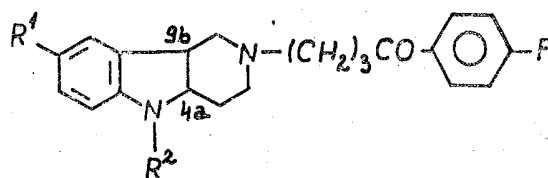
Vynález se týká způsobu výroby určitých trans-2-subst.-5-aryl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolových derivátů, jejich použití jako trankvilizačních činidel a farmaceutických prostředků, obsahujících tyto sloučeniny jako účinné látky.

Po zavedení reserpinu a chlorpromazinu do medicíny v oblasti psychoterapie v začátcích padesátých let bylo věnováno velké úsilí hledání a vývoji dalších trankvilizačních činidel s lepšími biologickými vlastnostmi. Některými z těchto činidel jsou γ -karbolinové deriváty známé v oboru rovněž jako deriváty pyrido[4,3-b]indolu.

V americkém patentovém spise číslo 3 687 961 je popsán 8-fluor-2-[3-(4-fluor-fenylanilino)propyl]-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin jako užitečné trankvilizační činidlo pro teplokrevné živočichy. V americkém patentním spisu č. 3 755 584 jsou popsány strukturně příbuzné sloučeniny s atomem fluoru v poloze 6 nebo 8 a s charakteristickým p-substituovaným fenylalkylovým zbytkem v poloze 2, u nichž byla zjištěna obdobná účinnost.

V americkém patentním spisu č. 3 983 239 jsou popsány hexahydro- γ -karboliny obecného vzorce

2



ve kterém

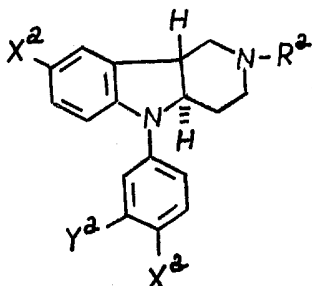
R^1 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu, a

R^2 představuje atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu.

V této práci nejsou zmínky o vzájemném stereochemickém uspořádání vodíkových atomů v polohách 4a a 9b, bylo však možno očekávat, že jejich vzájemné uspořádání bude cis vzhledem k vzniku hexahydro- γ -karbolinového jádra z výchozího 1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolinu katalytickou hydrogenací v přítomnosti platiny, což je známá metoda zavádění vodíkových atomů v cis-konfiguraci na dvojnou vazbu mezi uhlíkovými atomy. Sloučeniny chráněné tímto patentem jsou neuroleptickými činidly, o nichž je uvedeno, že jsou užitečné k léčbě schizofrenie.

V americkém patentním spisu č. 3 991 199

jsou popsány hexahydropyrimido[4,3-b]indoly, užitečné jako analgetika a sedativa, z nichž některé jsou zajímavé jako trankvilizační činidla, některé jako svalově relaxační činidla a četné z nich vykazují hypotenzivní účinnost. Zmíněnými látkami jsou sloučeniny obecného vzorce



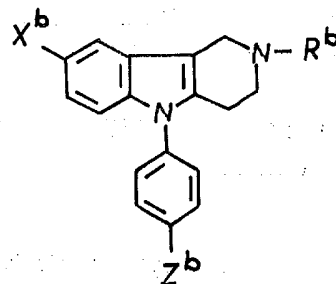
ve kterém vodíkové atomy navázané na atomech uhlíku v polohách 4a a 9b jsou ve vzájemném uspořádání trans, a kde v případě, že Y^a znamená atom vodíku, představuje X^a atom vodíku, atom chloru, atom bromu, methylovou skupinu, terc.butylovou skupinu nebo methoxyskupinu a v případě, že Y^a znamená trifluormethylovou skupinu, představuje X^a atom vodíku, a R^a znamená atom vodíku, 3-chlor-2-butenylovou skupinu, 2-bromallylovou skupinu, benzylovou skupinu, benzylovou skupinu substituovanou v kruhu methylovou skupinou, methoxyskupinou nebo atomem chloru, fenethylovou skupinu, 3-fenylpropylovou skupinu, 3-fenylpropylovou skupinu, substituovanou v kruhu atomem chloru, atomem bromu nebo methoxyskupinou, furfurylovou skupinu, 2-thenylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, cinnamylovou skupinu, cinnamylovou skupinu substituovanou v kruhu atomem chloru, atomem bromu nebo methoxyskupinou, 3-fenyl-2-propinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylmethylovou skupinu se 4 až 8 atomy uhlíku, (methylcyklopropyl)methylovou skupinu, (cis-2,3-dimethylcyklopropyl)methylovou skupinu, cykloalkenylmethylovou skupinu se 6 až 8 atomy uhlíku, cykloalkadienylmethylovou skupinu se 6 až 8 atomy uhlíku, (2,3-dimethylcykloprop-2-en-1-yl)methylovou skupinu, exo-7-norkaryl-methylovou skupinu, (cis-1,6-dimethylendo-3-norkaren-7-yl)-methylovou skupinu, (4-methylbicyklo[2,2,2]-okt-1-yl)methylovou skupinu, (4-methylbicyklo[2,2,2]-okt-2-en-1-yl)methylovou skupinu, (bicyklo[2,2,2]hept-2-yl)methylovou skupinu, (bicyklo[2,2,2]hept-2-en-5-yl)methylovou skupinu, 1-adamantylmethylovou skupinu nebo 2-adamantylmethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

(V poslední době vydaný belgický patentový spis č. 845 368 (Derwent č. 00043Y) po-

pisuje 5-fenyl-hexahydro-β-karboliny, popřípadě substituované v polohách 2 a 4 methylovou nebo ethylovou skupinou a v poloze 3 alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, allylovou nebo propargylovou skupinou. Tyto sloučeniny jsou užitečné jako antidepresiva.

DOS č. 2 631 836 (Derwent č. 09738Y) z poslední doby popisuje strukturně příbuzné oktahydropyrido[4',3':2,3]indolo[1,7-ab]-[1]benzazepiny, které je možno znázornit shora uvedeným obecným vzorcem, v němž Y^a znamená ethylenický můstek mezi dvěma benzenovými kruhy, X^a představuje atom vodíku a R^a znamená skupinu —CH₂CH₂COCH₃ nebo —CH₂CH₂COC₆H₅. O těchto látkách se uvádí, že jsou užitečné jako analgetika a trankvilizační činidla.

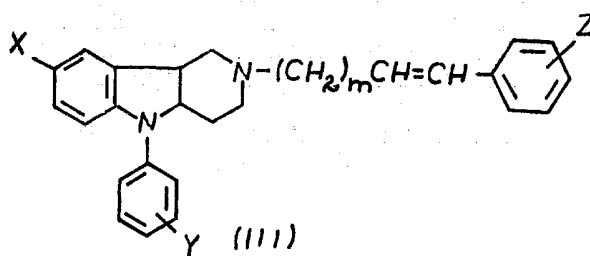
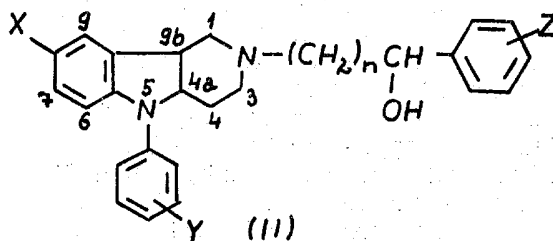
V americkém patentovém spisu č. 4 001 263 jsou popsány trankvilizačně účinné 5-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-γ-karboliny obecného vzorce



ve kterém X^b a Z^b znamenají atom vodíku nebo fluoru a R^b má stejný význam jako shora uvedený symbol R^a.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že trans-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indoly podle vynálezu mají výrazně lepší trankvilizační účinnost ve srovnání s odpovídajícími 1,2,3,4-tetrahydro-γ-karboliny.

Cennými trankvilizačními činidly vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou enantiomerní a racemické sloučeniny obecných vzorců II a III



kde vodíkové atomy navázané na atomy uhlíku v polohách 4a a 9b jsou ve vzájemném uspořádání trans, každý ze symbolů X a Y, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo fluoru, n má hodnotu 3 nebo 4, m má hodnotu 2 nebo 3 a Z představuje atom vodíku, atom fluoru nebo methoxyskupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Produkty vyrobené způsobem podle vynálezu je možno používat k léčbě projevů schizofrenie u savců, která se provádí tak, že se savci, potřebujícímu takovouto léčbu, orálně nebo parenterálně podá trankvilizačně účinné množství sloučeniny obecného vzorce II a III.

Vynález dále popisuje trankvilizačně účinné farmaceutické prostředky obsahující farmaceuticky upotřebitelný nosič a sloučeninu vybranou ze skupiny látek obecných vzorců II a III.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu vykazují výrazný a neočekávatelně vyšší trankvilizační účinek v porovnání s výše zmíněnými trankvilizačními činidly známými z dosavadního stavu techniky.

Zvláště výhodnými trankvilizačními činidly podle vynálezu jsou enantiomery a racemické směsi sloučenin uvedených v následujícím přehledu:

trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9a-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

trans-5-fenyl-2-[4-hydroxy-4-(p-methoxyfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-methoxyfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

trans-5-fenyl-2-[4-hydroxy-4-fenylbutyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-fenylbutyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-(p-fluorfenyl)-3-butenyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

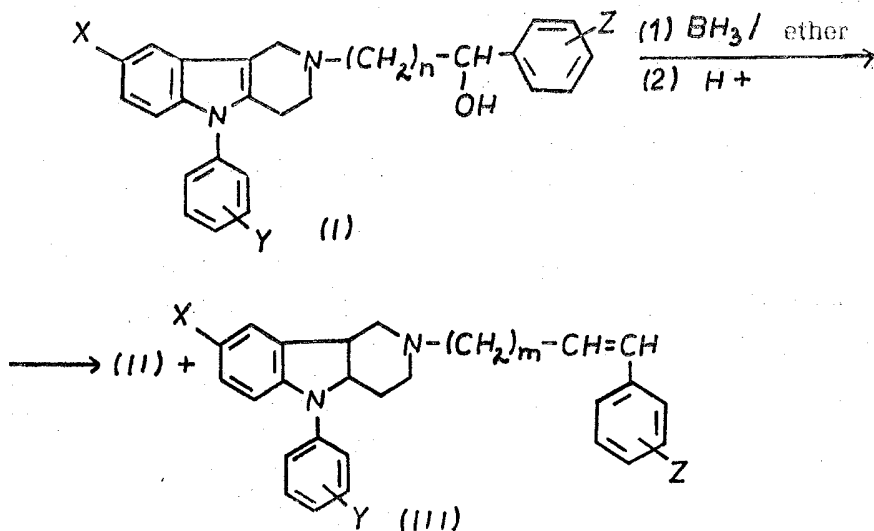
trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-(p-methoxyfenyl)-3-butenyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

trans-8-fluor-5-(o-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol,

trans-5-fenyl-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol a

trans-8-fluor-5-(o-fluorfenyl)-2-[4-(p-fluorfenyl)-3-butenyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol.

V souhlase s vynálezem se 4,9b-trans-sloučeniny obecného vzorce II ve směsi s odpovídajícími dehydratovanými sloučeninami obecného vzorce III připravují reakcí ilustrovanou následujícím reakčním schématem:



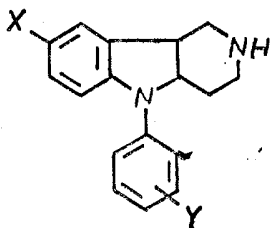
V tomto reakčním schématu mají symboly X, Y, Z, n a m shora uvedený význam.

Reakce s boranem se provádí v etherickém rozpouštědle, s výhodou v tetrahydrofuranu. Produkty vzorců II a III se pak odědí, například chromatografií na sloupci silikagelu.

Vzájemná množství vznikajících produktů vzorců II a III závisejí na použitém množství kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, a na době zahřívání k varu pod zpětným chladičem poté, kdy proběhla redukce komplexem $BH_3 \cdot THF$. Vyšší množství kyseliny a delší zahřívání k varu pod zpětným chladičem příznivě ovlivňuje vznik dehydratovaného produktu vzorce III, zatímco nižší množství kyseliny a kratší zahřívání k varu pod zpětným chladičem napomáhá vzniku produktu vzorce II.

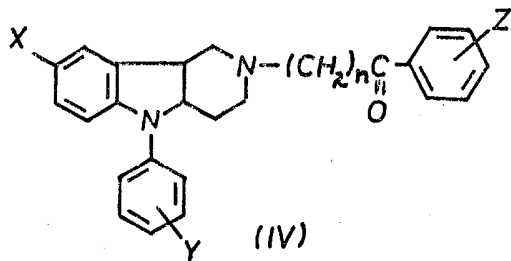
Okyselování se obvykle provádí působením nadbytku kyseliny, například 2 M až 12 M kyseliny chlorovodíkové. Výhodným kyselým činidlem je směs stejných objemů kyseliny octové a 5 M kyseliny chlorovodíkové. Okyselená směs se obecně po dobu 1 až 2 hodin, nebo ještě déle, zahřívá k varu pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce II mohou rovněž sloužit jako výchozí látky k přípravě volnýchází obecného vzorce



Tato příprava volnýchází se provádí například za použití chlormravenčanu ethylatého a následující alkalickou hydrolyzou.

Oxidací sloučenin vzorce II za použití činidel a podmínek známých pro selektivní převádění sekundárních alkoholů na odpovídající ketony se získají nové produkty vzorce IV



ve kterém X, Y, Z a n mají shora uvedený význam.

Jako příklady oxidačních činidel, která je možno použít k této reakci, lze uvést manganistan draselný, dvojchroman draselný a kysličník chromový, přičemž výhodným reakčním činidlem je kysličník chromový v

přítomnosti pyridinu. Při provádění této reakce za použití výhodného reakčního činidla se postupuje tak, že se výchozí alkohol vzorce II v inertním rozpouštědle, například v dichlormethanu, chloroformu nebo benzenu, přidá k směsi obsahující až desetimolární nadbytek kysličníku chromového a obdobný velký nadbytek pyridinu a směs se míchá, obvykle při teplotě místnosti, až do praktického ukončení reakce. Obecně postačuje reakční doba pohybující se zhruba od 15 minut do 1 hodiny. Produkt se izoluje například odfiltrováním nerozpustného materiálu, extrakcí filtrátu zředěnou vodnou zásadou, jako roztokem hydroxidu sodného, vysušením organické vrstvy a jejím odpařením k suchu. Výsledný produkt je popřípadě možno dále čistit, například sloupcovou chromatografií.

Alternativní způsob výroby sloučenin obecného vzorce II je popsán v našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 207 614.

Výchozí tetrahydro- γ -karboliny obecného vzorce I jsou popsány v americkém patentovém spisu č. 4 001 263.

Jak již bylo uvedeno výše, mohou bazické sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu tvořit adiční soli s kyselinami. Zmíněné bazické sloučeniny se na svoje adiční soli s kyselinami převádějí reakcí báze s kyselinou buď ve vodném, nebo nevodném prostředí. Obdobným způsobem pak se reakcí adičních solí s kyselinami s ekvivalentním množstvím vodného roztoku zásady, například hydroxidu alkalického kovu, uhličitanu alkalického kovu nebo hydrogenuhlčitanu alkalického kovu, nebo s ekvivalentním množstvím kovového kationtu tvořícího s aniontem kyseliny nerozpustnou sraženinu, regeneruje odpovídající volná báze. Takto regenerované báze lze pak znovu převést na tytéž nebo na jiné adiční soli s kyselinami.

Při využívání chemoterapeutické aktivity zmíněných solí sloučenin podle vynálezu se pochopitelně používají s výhodou farmaceuticky upotřebitelné soli. I když nerozpustnost ve vodě, vysoká toxicita nebo nekrytalický charakter může určité soli činit nevhodnými nebo méně žádoucími pro danou farmaceutickou aplikaci, je možno ve vodě nerozpustné nebo toxické soli převádět na odpovídající farmaceuticky upotřebitelné báze, shora popsáním rozkladem solí, nebo je lze alternativně převést na libovolně žádané, farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Jako příklady kyselin poskytujících farmaceuticky upotřebitelné anionty je možno uvést kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu jodovodíkovou, kyselinu dusičnou, kyselinu sírovou, kyselinu siřičitou, kyselinu fosforečnou, kyselinu octovou, kyselinu mléčnou, kyselinu citrónovou, kyselinu vinnou, kyselinu jantarovou, kyselinu maleinovou a kyselinu glukonovou.

Jak již bylo uvedeno výše, je možno sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu terapeuticky používat u savců jako trankvilizačního činidla.

Účinnost trankvilizačních činidel podle vynálezu je charakterizována uvolňováním takových schizofrenických projevů u lidí jako jsou halucinace, nepřátelské chování, podezřívavost, citové nebo sociální odcizení, úzkost, agitovanost a tenze. Standardní postupy zjišťování a porovnávání trankvilizační účinnosti látek této skupiny, při nichž se dosahuje vynikajících korelací zjištěných výsledků s účinností u lidí, spočívají v antagonizování amfetaminem vyvolaných symptomů u krys, jak popsali A. Weissman a spol. v *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 151, 339 (1966) a Quinton a spol. v *Nature*, 200, 178 (1963).

γ -karboliny a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli, užitečné jako trankvilizační činidla, je možno aplikovat buď jako individuální terapeutická činidla, nebo jako směsi terapeutických činidel. Zmíněné látky je možno podávat samotné, obecně se však aplikují spolu s farmaceutickým nosičem zvoleným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a na základě standardní farmaceutické praxe. Tak například je možno popisované sloučeniny podávat orálně ve formě tablet či kapslí obsahujících jako nosiče například škrob, mléčný cukr, určité typy hlinek apod. Dále je možno popisované látky podávat ve formě elixírů nebo suspenzí k orálnímu podání, v nichž jsou účinné složky v kombinaci s emulgátory nebo/a suspenzačními činidly. Sloučeniny podle vynálezu lze dále injikovat parenterálně, například ve formě sterilních vodných roztoků. Tyto vodné roztoky mohou být v případě potřeby vhodně pufrovány a mají obsahovat další rozpustné látky, jako chlorid sodný nebo glukózu, k izotonizaci.

I když sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno používat k léčbě savců obecně, jsou s výhodou používány v humánní medicíně. Přesné dávkování, nejvhodnější pro toho kterého pacienta, které se bude měnit v závislosti na věku pacienta, jeho hmotnosti a odezvě na preparát, jakož i na charakteru a rozsahu symptomů a na farmakodynamických vlastnostech aplikované látky, stanoví pochopitelně v konečné instanci ošetřující lékař. Obecně se postupuje tak, že se zpočátku podávají malé dávky, které se postupně zvyšují až k dosažení optimální úrovně. Často dochází k tomu, že při orálním podání je zapotřebí k dosažení stejných účinků podávat větší množství účinné látky než při aplikaci parenterální.

Se zřetelem ke všem shora zmíněným okolnostem se předpokládá, že trankvilizačních účinků u lidí se dosáhne při aplikaci denních dávek sloučenin podle vynálezu zhruba od 0,5 do 100 mg, s výhodou od 1 do 25 mg. V těch individuálních případech, kdy

sloučeniny podle vynálezu mají protrahovaný účinek, se může v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách aplikovat týdenní dávka 5 až 125 mg. Uvedené hodnoty jsou pouze ilustrativní a mohou se pochopitelně vyskytnout individuální případy, vyžadující vyšší nebo nižší dávkování.

Všechny sloučeniny podle vynálezu obsahují alespoň dvě centra asymetrie rezultující při redukci dvojné vazby v polohách 4a, 9b na nasycený trans-systém. Vynález zahrnuje jak racemáty, tak jednotlivé enantiomery. Dále pak v případě, že substituent v poloze 2 (R) obsahuje seskupení, které může existovat ve stereoisomerních formách, spadají do rozsahu vynálezu i všechny z toho rezultující diastereoisomery.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Jednotlivé zkratky u signálů v NMR spektrech mají následující významy:

s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplet.

Příklad 1

dl-trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochlorid a
dl-trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-(p-fluorfenyl-3-butenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochlorid

Do reakční baňky o objemu 1000 ml, opatřené magnetickým míchadlem a přikapávací nálevkou, se v dusíkové atmosféře předloží 177 ml 0,9 M boranu v tetrahydrofuranu. Roztok se ochladí v ledu a k chladnému roztoku se během 30 minut přidá roztok 25 g (0,0555 molu) 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5-tetrahydropyrido[4,3-b]indolu ve 295 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se 20 minut míchá při teplotě místnosti, načež se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a zahustí se ve vakuu na kapalný zbytek, k němuž se přidá směs 50 ml kyseliny octové a 50 ml 5 N kyseliny chlorovodíkové. Přidávání je provázeno intenzivním vývojem plynu. Výsledná směs se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje se. Filtrát se ochladí v ledu a zalkalizuje se přidáním 50% [hmotnost/hmotnost] roztoku hydroxidu sodného. Zásaditá směs se extrahuje dvakrát vždy 150 ml chloroformu, spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu k suchu. Získá se 25 g žlutého pěnitého zbytku, který podle chromatografie na tenké vrstvě silikagelu

za použití směsi stejných objemů hexanu a ethylacetátu jako rozpouštědlového systému obsahuje dva produkty. Pěnovitý pevný zbytek se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití směsi stejných objemových dílů hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla. Jednotlivé frakce se sledují chromatografií na tenké vrstvě. Frakce, obsahující pouze rychleji postupující produkt, jímž je 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-(p-fluorfenyl)-3-butenyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol, se odpaří k suchu, zbytek se vyjme acetonem a přidáním bezvodého chlorovodíku v acetonu se převede na hydrochlorid. Vzniklý bílý pevný produkt se odfiltruje a po vysušení poskytne 1,5 g 3-butenylderivátu o teplotě tání 270 až 273 °C.

Frakce, obsahující pouze pomaleji postupující 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol se zahustí, zbytek se vyjme ethyletherem a přidáním bezvodého chlorovodíku se převede na hydrochlorid. Získá se 10,8 g žádaného hydrochloridu o teplotě tání 241 až 245 °C.

Podíl rychleji postupujícího 3-butenylderivátu se vhodným zvyšováním kyselosti a doby záhřevu směsi v kyselině octové a chlorovodíkové k varu pod zpětným chladičem zvyšuje, a to až do 100 %.

Příklad 2

Opakuje-li se postup popsáný v příkladu 1 za použití 8-fluor-5-(o-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,5-tetrahydropyrido[4,3-b]indolu jako výchozího materiálu, získá se jako komponenta postupující při chromatografii na silikagelu rychleji trans-8-fluor-5-(o-fluorfenyl)-2-[4-(p-fluorfenyl)-3-butenyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol o teplotě tání 141 až 142 °C, a jako pomaleji postupující komponenta trans-8-fluor-5-(o-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol o teplotě tání 195 až 197 °C.

Příklad 3

dl-trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-methyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochlorid

A. Do baňky o objemu 25 ml, opatřené míchadlem, příkapávací nálevkou a uváděčkou dusíku, se předloží 573 mg (2,0 moly) 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolu, 8 ml dichlormethanu a 0,323 ml (4 mmoly) suchého pyridinu. K výslednému roztoku se při teplotě místnosti přikape roztok 0,219 ml (2,3 mmolu) chlormravenčanu ethylnatého. Po skončeném přidávání se směs 1 hodinu míchá, načež se odpaří ve vakuu. Pryskyřičnatý zbytek se rozdělí mezi 10 ml 10% ky-

seliny chlorovodíkové a 25 ml etheru. Organická vrstva se promyje 10 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se k suchu, čímž se získá 707 mg 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-ethoxykarbonyl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolu, který se používá v následujícím stupni.

B. Do baňky o objemu 100 ml, opatřené magnetickým míchadlem, příkapávací nálevkou a uváděčkou dusíku, se předloží 10 ml ethyletheru a 524 mg (13,9 mmolu) lithiualuminiiumhydridu. Suspenze se ochladí v ledu a po pětiminutovém míchání v dusíkové atmosféře se k ní během 5 minut přikape roztok 707 mg (1,97 mmolu) produktu připraveného výše v odstavci A, v 5 ml etheru. Výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidají nejprve 3 g bezvodého síranu sodného a pak pomalu cca 1 ml vody. Po třicetiminutovém míchání se reakční směs zfiltruje a bílý pevný produkt se promyje etherem. Filtrát se odpaří k suchu, zbytek se znovu rozpustí v etheru a k roztoku se až do ukončení srážení přidává nasycený roztok bezvodého chlorovodíku v etheru. Odfiltrováním vyloučené sraženiny se získá 481 mg titulu sloučeniny.

IC (KBr-technika, hodnoty μm):

2,92, 3,42, 3,02 až 4,10, 6,64, 6,80, 7,97, 8,23, 8,55, 8,73, 11,94, 12,35, 12,90.

Hmotnostní spektrum, M/e:

300, 256, 240, 242, 229, 201, 146, 109, 95, 74, 58 (109 %).

^1H NMR (CDCl_3 , hodnoty δ):

1,84 až 2,50 (4H, m),
2,52 (3H, s),
2,98 až 3,26 (3H, m),
3,46 až 3,64 (1H, m),
6,50 až 7,46 (7H, m).

Příklad 4

dl-trans-5-fenyl-2-[3-(p-fluorbenzoyl)-propyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochlorid

Do reakční baňky o objemu 25 ml, opatřené magnetickým míchadlem a udržované pod atmosférou dusíku, se předloží 0,828 ml (8,0 mg, 10,3 mmolu) suchého pyridinu a 10 ml dichlormethanu, k roztoku se přidá 517 mg (5,17 mmolu) kysličníku chromového, vzniklá tmavočervená suspenze se 15 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní v jediné dávce přidá roztok 359 mg (0,862 mmolu) dl-trans-5-fenyl-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolu ve formě volné báze, v 5 ml dichlormethanu. Reakční směs rychle přejde na hnědě zbarvenou suspenzi, která se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Nerozpustný materiál se odfiltruje, promyje se dichlormethanem,

filtrát se spojí s promývacími kapalinami a extrahuje se 20 ml 10% roztoku hydroxidu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu k suchu. Pryskyřičnatý odparek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití stejných objemových dílů hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, odpaří se na žlutý pryskyřičnatý zbytek, který se vyjme ethyletherem, a k roztoku se přidá bezvodý chlorovodík. Výsledná suspenze se odpaří k suchu a odparek se rozmíchá ve 3 ml studeného dichlormethanu. Vzniklý bezbarvý pevný produkt se odfiltruje a po vysušení poskytne 20 mg titulní sloučeniny o teplotě tání 244 až 246,5 °C

Příklad 5

dl-trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[3-(p-fluorbenzoyl)propyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochlorid

K 20 ml dichlormethanu a 1,76 ml (21,9 mmolu) pyridinu, předloženým v baňce o objemu 100 ml, se přidá 1,09 g kysličníku chromového, výsledná tmavá suspenze se 15 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní v jediné dávce přidá 824 mg (1,82 mmolu) dl-trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolu ve formě volné báze [připravené z hydrochloridu zalkalizováním vodného roztoku hydrochloridu hydroxidem sodným, extrakcí dichlormethanem a odpařením extraktů k suchu] v 10 ml dichlormethanu. Výsledná tmavohnědá suspenze se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se zpracuje postupem popsaným v příkladu 4. Získá se 25 mg žádaného produktu o teplotě tání 260 až 263 °C.

Příklad 6

dl-trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-acetát

K 5 g dl-trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-fluorfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochloridu v 75 ml vody se přidají 3 ml vody obsahující 1,0 g hydroxidu sodného, a uvolněná báze se extrahuje 150 ml diethyletheru. Etherická vrstva se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a přidá se k ní 1 ml ledové kyseliny octové. Organické rozpouštědlo a nadbytek kyseliny octové se odpaří za sníženého tlaku, odparek se trituruje s hexanem a zfiltruje se.

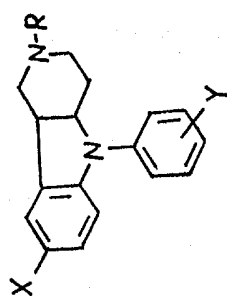
Analogickým způsobem je možno připravit i adiční soli s jinými kyselinami, zejména pak farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Příklad 7

Provedení a výsledky testů účinnosti

Účinky sloučenin podle vynálezu na hlavní příznaky vyvolané amfetaminem se testují na krysách za použití škály podle vzoru, který popsali Quinton a Halliwell a Weissman. Skupiny po 5 krysách se umístí do zakrytých klecí z plastické hmoty, o rozměrech cca 26 cm × 42 cm × 16 cm. Po krátké aklimatizaci v klecích se krysám z každé skupiny podá subkutánně testovaná sloučenina a po 1, 5 a 24 hodinách pak intraperitoneálně 5 mg/kg d-amfetamin-sulfátu. Za 1 hodinu po podání amfetaminu se u každé krysy pozoruje charakteristické chování po podání amfetaminu, projevující se pohybem krysy okolo klece. Na základě odezvy po podání amfetaminu při různých dávkách testovaných sloučenin je možno stanovit účinnou dávku příslušné sloučeniny potřebnou k antagonisování nebo blokování charakteristického chování po podání amfetaminu, projevujícího se pohybem po kleci, u 50 % pokusných krys (ED₅₀). Čas zvolený pro vyhodnocení spadá do doby vrcholného účinku amfetaminu, který se projevuje za 60 až 80 minut po podání této látky.

Shora popsaným postupem byly testovány následující 4a,9b-trans-sloučeniny co do schopnosti blokovat účinky amfetaminu na chování pokusných zvířat. Dosažené výsledky jsou uváděny v hodnotách ED₅₀ (mg/kg) po udaných časech.



X	Y	R	1 h	ED ₅₀ (mg/kg) 5 h	24 h
H	H	C ₆ H ₅ CH—(CH ₂) ₃ — OH	0,032 až 0,1	0,032 až 0,1	0,1 až 0,32
H ^(a)	H	p-FC ₆ H ₄ CH—(CH ₂) ₃ — OH	0,1 až 0,32	0,1 až 0,32	0,1 až 0,32
H	H	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH—(CH ₂) ₃ — OH	0,1 až 0,32	0,1 až 0,32	~1,0
F	p-fluor	C ₆ H ₅ CH—(CH ₂) ₃ — OH	0,1 až 0,32	0,1 až 0,32	<0,32
F	o-fluor	p-FC ₆ H ₄ CH—(CH ₂) ₃ — OH	<0,32	<0,32	<0,32
F	p-fluor	p-FC ₆ H ₄ CH—(CH ₂) ₃ — OH	0,032 až 0,1	0,032 až 0,1	0,032 až 0,1
F ^(b)	p-fluor	p-FC ₆ H ₄ CH = CH—(CH ₂) ₂ —	0,32 až 1,0	<0,32	<0,32
F	o-fluor	p-FC ₆ H ₄ CH = CH—(CH ₂) ₂ —	10	3,2 až 10	3,2 až 10
F	p-fluor	p-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH = CH—(CH ₂) ₂ —	1 až 3,2	<1	<1
8-fluor-5-(p-fluorophenyl)-2- -[4-hydroxy-4-(p-fluorophenyl)- butyl]-1,2,3,4-tetrahydro-γ- -karbolin ^(c) Navane ^(d) , po			0,1 až 0,32 0,32 až 1,0	0,1 až 0,32 >10	0,32 až 1,0 >32

Legenda:

- (a) Bylo zjištěno, že odpovídající 4a,9b-cis-analog má po jedné hodině hodnotu ED₅₀ ~56 mg/kg;
 (b) ED₅₀ po hodinách <0,32, po 72 hodinách <0,32;
 (c) americký patentní spis č. 3 991 199;
 (d) netestováno;
 (e) americký patentní spis č. 4 001 263;
 (f) cis-9-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyliden]-2-(dimethylsulfonamido)thioxanthen (americký patentní spis číslo 3 310 553).

Příklad 8

Tablety

Smísením následujících složek v uvedených hmotnostních poměrech se připraví tabletový základ:

sacharóza (USP)	80,3
tapiokový škrob	13,2
stearát hořečnatý	6,5

K tomuto tabletovému základu se přimísí takové množství trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxybutyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indol-hydrochloridu, aby se po níže uvedeném zpracování získaly tablety obsahující 1,0, 2,5, 5,0, resp. 10 mg účinné látky. Výsledné směsi se pak běžným způsobem lisováním zpracují na tablety o hmotnosti 360 miligramů.

Příklad 9

Kapsle

Připraví se směs obsahující následující složky:

uhlíčitán vápenatý (USP)	17,6
sekundární fosforečnan vápenatý	18,8
křemičitan hořečnatý (USP)	5,2
laktóza (USP)	5,2
bramborový škrob	5,2
stearát hořečnatý	0,8

K této směsi se přidá další podíl stearátu hořečnatého o hmotnosti 0,35 g a takové množství trans-5-fenyl-2-[4-hydroxy-4-fenylbutyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indol-hydrochloridu, aby se po níže popsaném zpracování získaly kapsle obsahující 1,0, 2,5, 5,0, resp. 10 mg účinné látky.

Připravenými směsmi se plní běžné tvrdé želatinové kapsle v množství 350 mg/kapsle.

Příklad 10

Suspenze

Připraví se suspenze trans-8-fluor-5-(p-

-fluorfenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-methoxyfenyl)butyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-acetátu, o následujícím složení:

účinná látka	25,00 g
70% vodný sorbitol	741,29 g
glycerin (USP)	185,35 g
arabská guma (10% roztok)	100,00 ml
polyvinylpyrrolidon	0,50 g
destilovaná voda	doplnit do 1 litru

K této suspenzi se k zlepšení organoleptických vlastností mohou přidat různá sladidla a chuťové přísady. Suspenze obsahuje zhruba 25 mg účinné látky v 1 ml.

Příklad 11

Sezamový olej se sterilizuje dvouhodinovým záhřevem na 120 °C, načež se k němu přidá takové množství trans-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxybutyl]-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-hydrochloridu, aby výsledná suspenze obsahovala 0,025 % hmotnostního účinné látky. Pevná účinná látka se v oleji důkladně disperguje za použití koloidního mlýnu. Výsledná suspenze se zfiltruje přes síta o velikosti ok 0,149 až 0,057 mm a podíl zachycený mezi těmito sítý se plní do sterilních ampulí, které se pak zataví.

Výrobu výchozích látek ilustrují následující příklady A až C.

Příklad A

8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin

I. 8-fluor-2-ethoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin

Směs 15,9 g (0,093 mol) N-ethoxykarbonyl-4-piperidonu a 15,1 g (0,093 mol) p-fluorfenylhydrazin-hydrochloridu ve 150 ml ethanolu se 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Načervenalá reakční směs se ochladí a zfiltruje a odfiltrovaný pevný materiál se promyje malým množstvím studeného 95% ethanolu. Získá se 21,3 g (výtěžek 88 %) žádaného produktu o teplotě tání 169 až 170 °C. Analytický vzorek taje po překrytí z vodného ethanolu při 169 až 170 °C.

Analýza: Pro C₁₄H₁₅O₂N₂F

vypočteno:

64,1 % C, 5,8 % H, 10,7 % N;

nalezeno:

63,8 % C, 5,8 % H, 10,6 % N.

II. 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-ethoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin

K 30 ml N-methyl-2-pyrrolidonu se přidá

3,45 g (0,013 mol) 8-fluor-2-ethoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolinu, 7,8 g (0,045 mol) p-fluorbrombenzen, 4,14 g (0,014 mol) bromidu měďného a 1,5 g (0,014 mol) uhličitanu sodného, a výsledná směs se 6 hodin zahřívá na olejové lázni o teplotě 200 °C. Reakční směs se nechá přes noc vychladnout na teplotu místnosti a pak se vylíje do 300 ml vody obsahující 60 ml ethylendiaminu. Po přidání 200 ml benzen, se vzniklý dvoufázový systém zfiltruje přes vrstvičku křemeliny a filtrát se extrahuje několika podíly benzen, o celkovém objemu 700 ml. Extrakty se spojí, promyjí se postupně vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se získá surový produkt jako tmavý olejovitý zbytek.

Surový produkt se vyjme benzenem a chromatografuje se na sloupci silikagelu za použití 10% ethylacetátu v benzen, jako elučního činidla. Frakce č. 11 až 16 (o objemu vždy cca 10 až 25 ml), obsahující p-fluorbrombenzen, se spojí a odloží. Frakce č. 16 až 38 se spojí a ve vakuu se zahustí na olejovitý zbytek, který ztuhne stáním přes noc při teplotě 5 °C. Produkt o hmotnosti 3,5 g (výtěžek 76 %) se trituruje s pentanem a směs se zfiltruje. Analytický vzorek taje po překrystalování z pentanu při 118 až 120 °C.

Analýza: Pro $C_{20}H_{18}O_2N_2F_2$

vypočteno:

64,7 % C, 5,1 % H, 7,9 % N;

nalezeno:

67,4 % C, 5,2 % H, 7,8 % N.

III. 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin

Suspenze 3,56 g (0,01 mol) 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-ethoxykarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolinu a 8,2 g (0,146 mol) hydroxidu draselného v 53 ml ethanolu obsahujícího 5 ml vody se přes noc vaří pod zpětným chladičem, načež se k ní přidá dalších 3,0 g hydroxidu draselného a v zahřívání se pokračuje ještě 23 hodiny. Vý-

sledný nahnědlý roztok se ochladí, zahustí se ve vakuu k suchu a rozdělí se mezi vodu a diethylether. Vodná vrstva se znovu extrahuje etherem, etherické vrstvy se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se získá 2,6 g žádaného produktu ve formě oranžové pevné látky o teplotě tání 125 až 127 °C. Analytický vzorek taje po překrystalování z pentanu při 127 až 128 °C.

Analýza: Pro $C_{17}H_{14}N_2F_2$

vypočteno:

71,8 % C, 5,0 % H, 9,9 % N;

nalezeno:

71,6 % C, 5,1 % H, 10,2 % N.

Hydrochlorid se připraví uváděním chlorovodíku do roztoku volné báze v diethyletheru a má teplotu tání 270 až 272 °C.

Příklad B

2-benzyl-8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin

K roztoku 1,4 g (4,9 mmol) 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolinu a 1,02 g (7,4 mmol) uhličitanu draselného v 10 ml dimethylformamidu, zahřívávanému na 60 °C, se za míchání přikape 1,01 g (5,9 mmol) benzylbromidu v 10 ml téhož rozpouštědla. Po jednogodinovém zahřívání se reakční směs vylíje do 200 ml 2% vodného roztoku uhličitanu draselného a výsledný roztok se extrahuje třikrát vždy 200 ml benzen. Spojené extrakty se postupně promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek, který stáním zkrystaluje, se trituruje s hexanem a produkt se odfiltruje.

Příklad C

8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[4-(p-fluorfenyl)-4-hydroxybutyl]-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolin-hydrochlorid

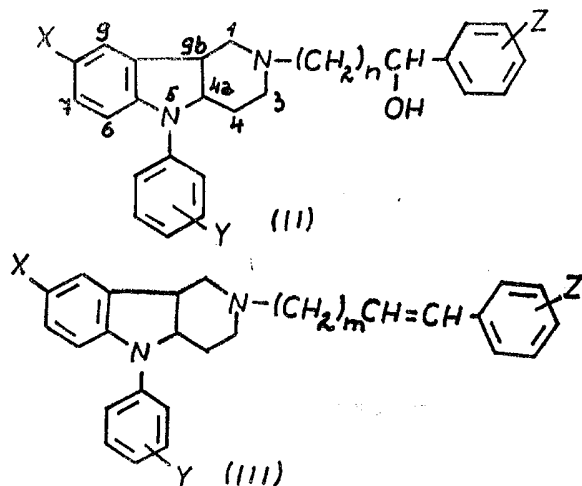
I. Ze suspenze 2,84 g (0,01 mol) 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolinu, 2,8 g (0,01 mol) ω -chlor-p-fluorbutyrofenonu, 3,15 g (0,03 mol) uhličitane sodného a 50 mg jodidu draselného v 50 ml 4-methyl-2-pentanonu se po patnáctihodinovém zahřívání za míchání pod zpětným chladičem a po zpracování reakční směsi postupem popsáním v příkladu B získá 2,6 gramu 8-fluor-5-(p-fluorfenyl)-2-[3-(p-fluorbenzoyl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydro- γ -karbolinu ve formě volné báze o teplotě tání 150 až 155 °C.

K 846 mg (22,4 mmol) natriumborohydridu v 50 ml ethanolu se přikape 2,5 g (5,6 mmol) shora připraveného γ -karbolinu v teplém roztoku v 80 ml ethanolu a 20 ml tetrahydrofuranu takovou rychlostí, aby se

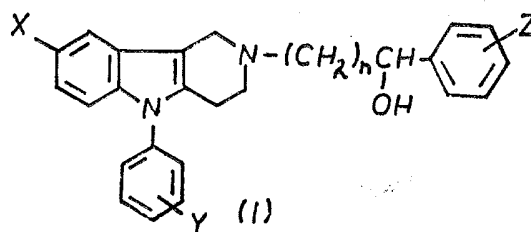
udržel mírný var pod zpětným chladičem. Po skončeném přidávání se směs další hodinu vaří pod zpětným chladičem, načež se ochladí na teplotu místnosti. Kapalina nad usazeninou se vylije do 300 ml vody a organická rozpouštědla se z vodné fáze odstraní odpařením ve vakuu. Zbytek se extrahuje dichlorethanem a spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ve směsi ethyletheru a dichloroetheru. Do roztoku se opatrně uvádí plyný chlorovodík tak dlouho, až se přestane vylučovat sraženina. Vzniklá titulní sloučenina se odfiltruje a vysuší. Produkt má teplotu tání 249 až 250 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby trans-5-aryl-2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolů obecných vzorců II a III



kde vodíkové atomy navázané na atomy uhlíku v polohách 4a a 9b jsou ve vzájemném uspořádání trans, každý ze symbolů X a Y, které mohou být stejné nebo rozdílné, znamená atom vodíku nebo fluoru, n má hodnotu 3 nebo 4, m má hodnotu 2 nebo 3 a Z představuje atom vodíku, atom fluoru nebo methoxyskupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se tetrahydro- γ -karbolin obecného vzorce I



ve kterém jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, nechá reagovat s boranem v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od -10 do 80 °C a na vzniklý produkt se působí kyselinou, získané sloučeniny obecných vzorců II a III se oddělí, načež se popřípadě působením kyseliny převedou na farmaceuticky upotřebitelné soli.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako inertního organického rozpouštědla použije ethyletheru nebo tetrahydrofuranu.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2 vyznačující se tím, že se reakce s boranem provádí při teplotě od 0 do 65 °C.

4. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se jako kyseliny použije směsi kyseliny chlorovodíkové a kyseliny octové.

5. Způsob podle bodu 4 vyznačující se tím, že se použije směsi tvořené stejnými objemy kyseliny octové a 5M kyseliny chlorovodíkové.

6. Způsob podle bodů 4 a 5 vyznačující se tím, že se směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem.