



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8103041**

⑲ NL

⑤4 **Heterocyclische verbindingen, hun bereiding en farmaceutische preparaten, die ze bevatten.**

⑤1 Int.Cl.³: C07D 209/90, A61K 31/40.

⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Basel, Zwitserland.

⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8103041.

②2 Ingediend 24 juni 1981.

③2 Voorrang vanaf 27 juni 1980 en 24 november 1980.

③3 Landen van voorrang: Zwitserland (CH) en Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 4972/80 en 8037586 .

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 18 januari 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Heterocyclische verbindingen, hun bereiding en farmaceutische preparaten, die ze bevatten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op fenantreenderivaten, hun bereiding en farmaceutische preparaten, die ze bevatten.

Het Belgische octrooischrift 877169 beschrijft een klasse van 4,5, 5a, 6-tetrahydro-dibenz $\text{[}^{\text{cd, f}}\text{]}$ indool-derivaten met stimulerende werking op centraal dopaminergische receptoren. Alle, speciaal als voorbeeld gegeven verbindingen met alkylgroepen op plaatsen 4 en 5 bevatten als één alkylgroep en methylgroep. Er werd nu verrassenderwijs gevonden, dat een groep ($4R^x$, $5aS^x$)-4,5, 5a, 6-tetrahydro-dibenz $\text{[}^{\text{cd, f}}\text{]}$ indool-derivaten met ethyl en n-propylgroepen op plaatsen 4 en 5, waarover in genoemd octrooischrift nergens specifiek iets wordt geschreven of wordt gesuggereerd, een bijzonder belangwekkend farmacologisch profiel hebben, onder andere lange werkingsduur en/of opmerkelijke potentie als centraal dopaminergische middelen en goede verdraagbaarheid.

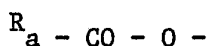
De uitvinding heeft betrekking op verbindingen met de formule 1, waarin

R_1 en R_2 onafhankelijk van elkaar een ethyl- of n-propylradicaal voorstellen en

de substituenten R_3 het zelfde zijn en hydroxyl- of acyloxyradicalen zijn,

in racemische vorm met de relatieve configuratie $4R^x$, $5aS^x$, of in optisch actief isomeervorm met de absolute configuratie $4S$, $5aR$.

De acyloxyradicalen kunnen goed radicalen zijn met de formule



waarin R_a een alkylradicaal, (C_{3-7}) cycloalkyl, een fenylnradicaal of een 5- of 6-ledige heterocyclische ring voorstelt.

5 Als R_a een alkylradicaal is, kan dit goed 1-17 koolstofatomen, bijvoorkeur 1-7 koolstofatomen bevatten en kan het een rechte of vertakte keten hebben.

R_a kan een gesubstitueerd alkylradicaal zijn, dat in de alkylketen goed 1-5 koolstofatomen kan bevatten. Handzaam is het een monogesubstitueerd alkylradicaal. De substituenten kunnen bijvoorbeeld carboxy, hydroxy, amino, (C_{1-4}) -alkylamino, (C_{1-4}) alkoxy, di- (C_{1-4}) alkylamino, halogeen, (C_{1-4}) alkylthio, fenoxo, een fenylnradicaal, 1-pyrrolidinyln, piperidino of morfolino en goed een fenylnradicaal zijn. R_a kan bijvoorbeeld ook een alkylradicaal zijn met in de alkylketen 15 1-4 koolstofatomen en gesubstitueerd met (C_{3-7}) cycloalkyl.

Als R_a een fenylnradicaal of een met een fenylnradicaal gesubstitueerde alkyl is, kan het fenylnradicaal ongesubstitueerd zijn of 1,2 of 3 identieke of verschillende substituenten bevatten en wel bijvoorbeeld halogeen, trifluormethyl, (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy, (C_{1-4}) alkylthio of di- (C_{1-4}) alkylamino of een methyleendioxygroep. Bijvoorkeur is de fenylnring mono- of digesubstitueerd. 20

Als R_a een met een fenylnradicaal gesubstitueerde alkyl is, is R_a bijvoorkeur een benzylradicaal. De fenylnring kan bijvoorbeeld substituenten dragen als halogeen, (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) alkoxy of (C_{1-4}) alkylthio. 25

Als R_a een heterocyclische ring is, kan dit goed een heteroring zijn, die zuurstof, stikstof of zwavel als enig heteroatoom bevat, bijvoorbeeld pyridine, thiofeen of furaan.

30 Bij voorkeur is R_a (C_{1-7}) alkyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, ongesubstitueerde fenyl, fenyl, dat mono-of digesubstitueerd is met chloor, fluor, trifluormethyl, (C_{1-4}) alkyl of (C_{1-4}) alkoxy, ongesubstitueerde benzyl, of benzyl, die mono- of digesubstitueerd is met chloor, fluor, (C_{1-4}) alkyl of (C_{1-4}) alkoxy. 35

Halogeen kan chloor, broom of fluor betekenen,
bijvoorkeur chloor of fluor.

In een groep verbindingen is R_1 n-propyl en
 R_2 ethyl. In een andere groep verbindingen zijn R_1 en R_2 hetzelfde
5 en betekenen ethyl of n-propyl. Bijvoorkeur zijn de substituenten
 R_3 in de verbindingen met de formule 1 hydroxy. De voorkeursver-
bindingen zijn de (4S, 5aR) optische isomeren.

De uitvinding heeft ook betrekking op een werk-
wijze voor het bereiden van verbindingen met de formule 1,
10 waarbij men

a) een verbinding bereidt met de formule 1a,
waarin R_1 en R_2 bovengenoemde betekenis hebben, door afsplitsing
van de ethergroepen Z van een verbinding met de formule 2,
waarin R_1 en R_2 bovengenoemde betekenis hebben en Z een afsplits-
15 bare ethergroep voorstelt, in racemische vorm met de relatieve
configuratie 4R*, 5aS* of in optisch actief isomeervorm met de
absolute configuratie 4S, 5aR, of

b) een verbinding bereidt met de formule 1b,
waarin R_1 en R_2 bovengenoemde betekenis hebben en de radicalen
20 R_3^1 identieke acyloxyradicalen zijn, door een verbinding met de
formule 1a in racemische vorm met de relatieve configuratie
4R*, 5aS* of in optisch actief isomeervorm met de absolute con-
figuratie 4S, 5aR, te acyleren. De etherafplitsing volgens
proces a) kan op voor afsplitsing van ethergroepen gebruikelijke:
25 wijze geschieden. De reactie kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd
door de uitgangsstoffen bij een temperatuur van tenminste 100°C,
bijvoorkeur van 100°C tot het kook/^{punt} van het reactiemengsel, in
het bijzonder bij ongeveer 130°C, te behandelen met een sterk
anorganisch zuur, bijvoorbeeld brom - of joodwaterstofzuur. De
30 ethergroep Z is bijvoorkeur een methoxyradicaal.

De acylering volgens proces b) kan op voor de
selectieve acylering van fenolische groepen in aanwezigheid van
een aminefunctie gebruikelijke wijze worden uitgevoerd. Zo kan
men bijvoorbeeld als acyleermiddel een functioneel derivaat ge-
35 bruiken van een zuur als een zuurchloride, zuurbromide of het

zuuranhydride. Men kan reactie goed uitvoeren met een zuurchloride in aanwezigheid van trifluorazijnzuur bij temperaturen van 20°C tot het kookpunt van het reactiemengsel of in aanwezigheid van pyridine bij een temperatuur van 0°C tot kamertemperatuur.

5 De resulterende verbindingen met de formule 1 kunnen op bekende wijze uit het reactiemengsel worden genomen en gezuiverd. De vrije basevormen van verbindingen met de formule 1 kunnen op gebruikelijke wijze in zuuradditie-zoutvormen worden omgezet en omgekeerd. Geschikte zuren voor zoutvorming
10 zijn bijvoorbeeld zoutzuur, wijnsteen-zuur, di-0,0-p-toluoyl-D- of L-wijnsteen-zuur en broomwaterstof-zuur.

racemische verbindingen met de formule 1 kunnen uit racemische uitgangsstoffen worden verkregen. Optisch actieve isomeren met de formule 1 kunnen uit optische
15 actieve voorlopers met de configuratie (4S, 5aR) of uit het racemaat worden verkregen. Het 4S, 5aR-enantiomeer kan op bekende wijzen uit het racemaat worden verkregen, bijvoorbeeld door gefractioneerde kristallisatie van diastereo-isomere-zouten, bijvoorbeeld hun zouten met (+)-di-0,0-p-toluoyl-D-wijnsteen-zuur
20 of (-)-di-0,0-p-toluoyl-L-wijnsteen-zuur. Racemische splitsing in de optisch actieve isomeren wordt bijvoorkeur in een eerder stadium van de synthese uitgevoerd, bijvoorbeeld voor afsplitsing van de ethergroepen.

De uitgangsstoffen met de formule 2 kunnen
25 worden bereid door reductie van verbindingen met de formule 3, waarin R_1 , R_2 en R_3 bovengenoemde betekenis hebben.

De reductie kan goed worden uitgevoerd onder zure omstandigheden, die geschikt zijn voor de zure reductie van enaminen of iminen, bijvoorbeeld met zink in een
30 waterig anorganisch zuur, bijvoorkeur zoutzuur, handzaam in aanwezigheid van een kwik (II)-zout, bijvoorbeeld kwik(II)-chloride. De reactie kan goed worden uitgevoerd in bijvoorbeeld ethanol en bij temperaturen van 50°C tot het kookpunt van het reactiemengsel.

Uitgangsstoffen met de formule 3 kunnen
35 bijvoorbeeld worden bereid volgens bijgaand reactieschema A.

In dit reactieschema hebben de radicalen R_1 , R_2 en Z bovengenoemde betekenis en is R_2' methyl of ethyl. De reacties kunnen op gebruikelijke wijzen worden uitgevoerd en de produkten van bovengenoemde reacties kunnen op bekende wijze worden gewonnen en gezuiverd.

In bovengenoemde tussenprodukten kunnen de ethergroepen Z goed methoxy zijn.

Voorzover de bereiding van een bepaalde uitgangsstof niet in het bijzonder wordt beschreven, kan deze op gebruikelijke wijze geschieden. Zo worden bijvoorbeeld fenantreen-derivaten, die uitgangsstoffen zijn met de formule 11, beschreven in Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry, vol. 13, Tricyclic compounds, Elsevier Publishing Company Inc. New York (1946).

In de volgende voorbeelden worden alle temperaturen gegeven in graden celsius en zijn ongecorrigeerd.

Voorbeeld I

a) 9-(N-ethyl-N-butyryl-amino)-3-broom-3,4-dimethoxy-fenantreen [verbinding met de formule IV].

Een oplossing van 50 g of 138 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ 9-ethylamino-8-broom-3,4-dimethoxy-fenantreen in 57,5 ml of 333 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ N-ethyldiisopropylamine en 420 ml methyleenchloride wordt druppelsgewijze onder roeren onder een stikstofatmosfeer over een periode van 20 minuten toegevoegd aan een oplossing van 28,8 ml of 276 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ butyrylchloride in 420 ml methyleenchloride. Tijdens de toevoeging houdt men het reactiemengsel door koeling in een waterbad op kamertemperatuur. De resulterende geel-rode oplossing wordt daarna op bekende wijze opgewerkt onder verkrijging van 9-(N-ethyl-N-butyrylamino)-8-brom-3,4-dimethoxyfenantreen, smeltpunt 102-104°C.

b) (4RS)-5-ethyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz [cd,f-indool] [verbinding met de formule III].

25 g of 58,14 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ 9-(N-ethyl-N-butyryl-amino)-8-broo-3,4-dimethoxyfenantreen wordt onder roeren opgelost in 450 ml watervrij tetrahydrofuran en de verkregen oplossing wordt met een bad van methyleenchloride en droogijs afgekoeld tot -25° . Daarna wordt druppelsgewijs in 4 minuten 37 ml of 116,28 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ toegevoegd van een 1,7 molaire oplossing van t-butyl-lithium in pentaan. Daarna laat men de temperatuur van het reactiemengsel over een periode van 30 minuten tot $+5^{\circ}$ oplopen, giet het reactiemengsel uit op 500 ml van een mengsel van water en ijs, extraheert drie maal met, telkens, 500 ml methyleenchloride wast de organische fasen met water en droogt en dampst deze in. Nadat het produkt in hoog vacuum is gedroogd verkrijgt men (4 RS)-5-ethyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz $\overline{[cd,f]}$ indool in de vorm van een geelgroen schuim.

c) $(\overset{+}{-})-(4R^{\times},5aS^{\times})-5\text{-ethyl-4,5,5a,6-}$
tetrahydro-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz $\overline{[cd,f]}$ indool verbin-
ding met de formule 27.

Een suspensie van 40,6 g of 116 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ (4RS)-5-ethyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz $\overline{[cd,f]}$ indool in 1060 ml ethanol wordt onder roeren toegevoegd aan een suspensie van 140 g zinkstof en 31,6 g of 116 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ kwik(II)chloride in 1060 ml gedestilleerd water (eventueel kan het zinkstof/kwikchloride aan het dibenzindool worden toegevoegd). Men verwarmt het reactiemengsel aan een terugvloeikoeler, voegt druppelsgewijze over een periode van 15-20 minuten 360 ml 18% zoutzuur toe en verwarmt het mengsel onder roeren een nacht aan een terugvloeikoeler. Het reactiemengsel wordt tot kamertemperatuur afgekoeld en gefiltreerd en het zinkamalgaam wordt met 500 ml methyleenchloride gewassen. Het filtraat wordt alkalisch gemaakt met 1 liter geconcentreerd NH_4OH en de alkalische fase wordt één maal geëxtraheerd met 1 liter methyleenchloride en twee maal met telkens 500 ml methyleenchloride. De gecombineerde organische fasen worden gewassen met water, gedroogd en afgedampt. De resulterende olie wordt gechromatografeerd over silicagel onder gebruikmaking

van methyleenchloride met 2% methanol als elueermiddel onder verkrijging van $(\pm)-(4R^x, 5aS^x)$ -5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz $[\bar{c}, \bar{d}, \bar{f}]$ indool in de vorm van een olie.

5 Voorbeeld II

Het in voorbeeld Ib) verkregen (4RS)-5-ethyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-dimethoxy-4-n-propyldibenz $[\bar{c}, \bar{d}, \bar{f}]$ indool kan ook als volgt worden bereid:

10 a) 9-amino-3,4-dimethoxy-fenantreen $[\bar{c}]$ verbinding met de formule 107.

Een mengsel van 430 ml of 3,08 mol trifluorazijnzuuranhydride en 430 ml of 5,62 mol trifluorazijnzuur wordt bij kamertemperatuur onder een stikstofatmosfeer toegevoegd aan 53,6 g (0,19 mol) 3,4-dimethoxyfenantreen-9-carbonzuur en het mengsel 15 wordt 10 min. geroerd. Nadat het mengsel tot -5° is afgekoeld, wordt zorgvuldig 15,2 g of 0,234 mol natriumazide in vaste vorm toegevoegd en het mengsel wordt drie uur bij 2° geroerd, uit-
goten op ijs en de resulterende suspensie op bekende wijze opge-
werkt onder verkrijging van 9-amino-3,4-dimethoxyfenantreen als
20 een vaste stof. Het hydrochloride smelt boven 215° onder ontleding.

b) 9-acetylamino-3,4-dimethoxyfenantreen $[\bar{c}]$ verbinding met de formule 97.

55 ml of 0,319 mol N-ethyl-diisopropylamine wordt toegevoegd aan een oplossing van 38,2 g of 0,151 mol 9-amino-
25 3,4-dimethoxyfenantreen in 200 ml methyleenchloride. Bij het resulterende mengsel wordt druppelsgewijze in 20 minuten een oplossing gevoegd van 20,8 ml of 0,292 mol acetylchloride in 250 ml methyleenchloride. Tijdens de toevoeging wordt de temperatuur van het reactiemengsel op 20° gehouden door koeling met een ijsbad.
30 Het reactiemengsel wordt 14 uur bij kamertemperatuur geroerd en op bekende wijze opgewerkt onder verkrijging van 9-acetylamino-3,4-dimethoxyfenantreen, smeltpunt $190-195^\circ$ na herkristallisatie uit ether.

35 c) 9-ethylamino-3,4-dimethoxyfenantreen $[\bar{c}]$ verbinding

met de formule 87.

34 g of 0,124 mol 9-acetylamino-3,4-dimethoxyfenantreen in suspensie in 450 ml watervrij tetrahydrofuran wordt gereduceerd met 500 ml of 0,5 mol molaire oplossing van diboraan in watervrij tetrahydrofuran en op bekende wijze
5 opgewerkt tot 9-ethylamino-3,4-dimethoxyfenantreen, smeltpunt 94-95°.

d) 4,5-dihydro-9,10-dimethoxy-5-ethyl-4-oxo-dibenz / $\bar{c}d,f$ /indool /Verbinding met de formule 67.

122 ml of 0,2 mol 15% oplossing van
10 n-butyl-lithium in hexaan wordt bij 0° onder een stikstofatmosfeer toegevoegd aan een oplossing van 28,1 g of 0,1 mol 9-ethylamino-3,4-dimethoxyfenantreen in 300 ml watervrij tetrahydrofuran; het reactiemengsel wordt helderrood. Daarna voegt men droogijs toe tot de kleur verdwijnt: men neemt de vorming waar van een
15 oplossing van geel-groene fluorescentie. Nadat men de temperatuur van het reactiemengsel op kamertemperatuur heeft laten komen, wordt het reactiemengsel uitgegoten op water/ijs, drie maal geëxtraheerd met methyleenchloride en de organische fase op natriumsulfaat gedroogd en afgedampt. Aldus verkrijgt men 4,5-dihydro-
20 9,10-dimethoxy-5-ethyl-4-oxo-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool, dat bij 125-126° smelt (onder ontleding) na herkristallisatie uit ether/petroleumether.

e) (4RS)-5-ethyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz / $\bar{c}d,f$ /indool /Verbinding met
25 de formule 37:

2,1 ml of 33 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ oplossing van n-propylmagnesiumbromide in ether wordt druppelsgewijs bij kamertemperatuur toegevoegd aan een oplossing van 10 g of 33 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ 4,5-dihydro-9,10-dimethoxy-5-ethyl-4-oxo-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool in 300 ml watervrij
30 tetrahydrofuran. Na 30 minuten wordt een ammoniumchlorideoplossing toegevoegd, het mengsel met methyleenchloride geëxtraheerd en de organische fase gedroogd en afgedampt onder verkrijging van (4RS)-5-ethyl-4,5-dihydro-4-hydroxy-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz / $\bar{c}d,f$ /indool in de vorm van een geelgroen schuim.

$\overline{\text{IR}}$ Spectrum (CH_2Cl_2) : 3540 cm^{-1} (OH) $\overline{\text{f}}$. Het ruwe produkt wordt rechtstreeks voor de volgende trap gebruikt.

Voorbeeld III

5 $(\pm)-(4\text{R}^{\text{x}}, 5\text{aS}^{\text{x}})-5\text{-ethyl-4,5,5a,6-tetra-}$
 $\text{hydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz } \overline{\text{cd,f}}/\text{indool}.$

20 g of 27,66 mm $(\pm)-(4\text{R}^{\text{x}}, 5\text{aS}^{\text{x}})-5\text{-ethyl-}$
 4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz $\overline{\text{cd,f}}/\text{indool}$
 in 200 ml 47% bro^mwaterstofzuuroplossing in water wordt 6 uur
 10 op ^{een}badtemperatuur van 150° aan terugvloeikoeler verwarmd. Na
 droogdamping van het reactiemengsel, wordt het kristallijne
 residu in aceton geroerd en onder zuiging afgefiltreerd. Het
 precipitaat wordt gewassen met aceton en daarna met water en
 onder hoogvacuum gedroogd. Aldus verkrijgt men $(\pm)-(4\text{R}^{\text{x}}, 5\text{aS}^{\text{x}})-5\text{-}$
 15 ethyl-4,5-5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz
 $\overline{\text{cd,f}}/\text{indool}$ hydrobromide, dat bij 200° onder ontleding smelt.

De volgende verbindingen kunnen op
 analoge wijze uit de overeenkomstige uitgangsstoffen worden
 bereid:

20 a) $(\pm)-(4\text{R}^{\text{x}}, 5\text{aS}^{\text{x}})-4,5\text{-diethyl-4,5,5a,6-}$
 tetrahydro-9,10 dihydroxy-dibenz $\overline{\text{cd,f}}/\text{indool}$ (hydrobromide,
 smpt $> 175^\circ$ onder ontleding;

b) $(\pm)-(4\text{R}^{\text{x}}, 5\text{aS}^{\text{x}})-4,5,5a,6\text{-tetrahydro-}$
 9,10-dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz $\overline{\text{cd,f}}/\text{indool}$ (hydrobromide,
 25 smpt $> 190^\circ$ onder ontleding

c) $(\pm)-4\text{R}^{\text{x}}, 5\text{aS}^{\text{x}})4\text{-ethyl-4,5,5a,6-tetra-}$
 hydro-9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz $\overline{\text{cd,f}}/\text{indool}.$

30 Voorbeeld IV : $(-)-(4\text{S}, 5\text{aR})-5\text{-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-}$
 $\text{dihydroxy-4-n-propyl-dibenz } \overline{\text{cd,f}}/\text{indool}.$

a) $(-)-(4\text{S}, 5\text{aR})-5\text{-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-}$
 $\text{dimethoxy-4-n-propyl-dibenz } \overline{\text{cd,f}}/\text{indool}.$

35 30 g of 89 ^{mmol} $(\pm)-(4\text{R}^{\text{x}}, 5\text{aS}^{\text{x}})-5\text{-ethyl- 4,5,5a,6-}$

tetrahydro-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz $\overline{cd,f}$ -indool wordt opgelost in 300 ml ether en onder roeren wordt een oplossing toegevoegd van 35,95 g (-)-di-0,0,p-toluoyl-L-wijnsteen-
 5 zuur monohydraat in 300 ml ether. Het mengsel wordt nog een uur bij kamertemperatuur geroerd, waarbij in deze periode in totaal 1 liter ether wordt toegevoegd. Het resulterende precipitaat wordt onder zuiging afgefiltreerd, met ethylacetaat gewassen tot het licht geel blijft en gedroogd.

61,88 g uit de eerste kristallisatie
 10 verkregen kristallen wordt in ¹liter aceton en 300 ml methanol opgelost onder verwarming aan een terugvloeikoeler en de oplossing wordt gefiltreerd en geconcentreerd totdat het merendeel van het produkt uitkristalliseert. Het mengsel wordt ongeveer 15 minuten geroerd en het produkt onder zuiging afgefiltreerd, met ethylacetaat
 15 gewassen totdat het kleurloos blijft en gedroogd.

Het resulterende produkt wordt op dezelfde wijze herkristalliseert onder gebruikmaking van 1,7 liter aceton en 35 ml ethanol onder verkrijging van kleurloze kristallen.

De resulterende kristallen worden op
 20 dezelfde wijze herkristalliseerd door gebruikmaking van 1,2 liter aceton en 60 ml methanol. Aldus verkrijgt men (-)-(4S,5aR)-5-ethyl-4,5-5a,6-tetrahydro-9,10-dimethoxy-4-n-propyl-dibenz $\overline{cd,f}$ -indool (-)-di-0,0-p-toluoyl-L-tartraat in de vorm van kleurloze kristallen, die smelten bij 178-179°, $\overline{\alpha}_D^{20} = -138^\circ$ (c = 0,29 in methanol).

25 De volgende verbindingen kunnen op analoge wijze uit de overeenkomstige uitgangsstoffen worden bereid:

-(-)-(4S,5aR)-4,5-diethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dimethoxy-dibenz $\overline{cd,f}$ -indool (-)-di-0,0-p-toluoyl-L-tartraat, smpt 187-189°, $\overline{\alpha}_D^{20} = -138^\circ$ (c=0,5 in methanol). Men laat
 30 racemische uitgangsstof eerst reageren met (+)-di-0,0-p-toluoyl-D-wijnsteen-
 35 zuur in plaats van met het L-isomeer en de bij kristallisatie verkregen moederloog wordt met NH₄OH behandeld ter vrijmaking van de base. Men laat de base reageren met (-)-di-0,0-p-toluoyl-L-wijnsteen-
 35 zuur en de uit een etheroplossing verkregen kristallen.

- (-)-(4S,5aR)-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dimethoxy-4,5-di-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool (-)-di-0,0-p-toluoyl-L-tartraat, smpt 165-166° $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = -123^\circ$ (c = 0,27 in methanol).

5 b) (-)-(4S,5aR)-5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz / $\bar{c}d,f$ /indool.

Werkend als beschreven in voorbeeld III, verkrijgt men (-)-(4S,5aR)-5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool hydrobromide uit het
10 bovenonder a) verkregen tartraat. Het smelt boven 210°C, $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = -64^\circ$ (c = 0,245 in methanol).

Het overeenkomstige hydrochloride smelt boven 185° onder ontleding, $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = 75^\circ$ (c = 0,28 in methanol).

15

Voorbeeld V

De volgende verbindingen kunnen op analoge wijze als beschreven in voorbeeld Vb) worden bereid uit de overeenkomstige uitgangsstoffen:

20 a) (-)-(4S,5aR)-4,5-diethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-dibenz / $\bar{c}d,f$ /indool hydrochloride, smpt 200° onder ontleding $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = -72^\circ$ (c = 0,25 in methanol),

b) (-)-(4S,5aR)-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz / $\bar{c}d,f$ /indool hydrochloride,
25 smpt > 187° onder ontleding $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = -58,5^\circ$ (c = 0,35 in methanol).

c) (-)-(4S,5aR)-4-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool. Hydrochloride smpt 198-200°C onder ontleding $\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = 66^\circ$ (c=0,5 in methanol).

30 Voorbeeld VI : (+)-(4S,5aR)-5-ethyl-9,10-dibenzoyloxy 4,5,5a,6-tetrahydro-4-n-propyl-dibenz / $\bar{c}d,f$ /indool.

0,376 ml of 3,23 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ benzoylchloride wordt druppelsgewijze onder roeren in 5 minuten en bij een temperatuur van +5° toegevoegd aan een oplossing van 600 mg of
35 1,54 $\frac{\text{mmol}}{\text{g}}$ (-)-(4S,5aR)-5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz / $\bar{c}d,f$ /indool hydrobromide in 5 ml watervrije

5

20

25

30

8103041

-(-)-(4S,5aR)-5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-4-n-propyl-9,10-divaleryloxy-dibenz $\overline{[cd,f]}$ indool hydrochloride;

5 - (-)-(4S,5aR)-5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-4-n-propyl-9,10-dipivaloyoxy-dibenz $\overline{[cd,f]}$ indool hydrochloride;

- (-)-(4S,5aR)-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dipropionyloxy-4,5-di-n-propyl-dibenz $\overline{[cd,f]}$ indool/smpt
 $115^{\circ} \overline{[\alpha]}_D^{20} = -67^{\circ}$ (c = 0,51 l in methanol).

10 Op analoge wijze met voorbeeld VI kan men de volgende verbindingen bereiden met de formule 1, waarin R_1 en R_2 elk onafhankelijk van elkaar ethyl of n-propyl zijn en R_3 is:

- acetoxo
- 15 - propionyloxy
- butyryloxy
- isobutyryloxy
- valeryloxy
- pivaloyloxy

20

De verbindingen met de formule 1 hebben farmacologische werking. De verbindingen zijn in het bijzonder geïndiceerd voor gebruik als centraal dopaminergisch stimulans, als wordt uitgewezen door de volgende standenproeven:

25 De dopaminergische werking van verbindingen met de formule 1 werd onderzocht aan de rat onder gebruikmaking van de methode, beschreven door U. Ungerstedt in Acta Physiol. Scand., Suppl. 367, 69-93 (1971)). 6-hydroxydopamine wordt unilateraal geïnjecteerd in de substantia nigra, hetgeen na een week unilaterale
 30 degeneratie opwekt van nigrostriatale banen. Toediening van ongeveer 0,03 tot ongeveer 1 mg/kg i.p. van de verbindingen met de formule 1 aan deze ratten leidt tot een opmerkelijk draaigedrag van lange duur contra-lateraal ten opzichte van het letsel.

De centraal dopaminergische werking van verbin-

dingen met de formule 1 is ook met de volgende proef bevestigd:

Ratten van 180-222 g, worden in perspexcilinders van 30 cm middenlijn geplaatst op een draadgaasbodem. Nadat men de ratten 30 minuten in de kooi heeft laten acclimatiseren, worden ze met de te onderzoeken verbinding geïnjecteerd. Het gedrag van de ratten wordt gedurende twee minuten met tussenpozen van 30 minuten 2 uur lang geobserveerd en daarna met tussenpozen van 60 minuten tot een totaal van 6 uur. De mate van waargenomen stereotypegedrag wordt vastgesteld onder gebruikmaking van een waarderingssysteem, dat gebaseerd is op dat, beschreven door Costall, Naylor and Olley [*Euro J. Pharmac.* 18, 83-94 (1972)].

De waarderingcijfers en criteria zijn als volgt:

1. Onderbroken snuffelen
 2. Aanhoudend snuffelen,
Van tijd tot tijd likken.
 3. Likken, van tijd tot tijd bijten.
 4. Intensief en aanhoudend bijten.
- Toegediend i.p. van ongeveer 0,03 tot ongeveer 30 mg/kg lichaamsgewicht, wekken de verbindingen met formule 1 stereotyp-snuffel-, lik- en bijtgedrag bij de rat op.

De verbindingen zijn dan ook geïndiceerd voor gebruik als centraal dopaminergisch stimulans, bijvoorbeeld voor de behandeling van Morbus Parkinson. Voor deze indicatie bedraagt een geïndiceerde dagelijkse doses ongeveer 0,1 tot ongeveer 20 mg, die men goed 2 tot 4 maal daags in deeldoses kan toedienen in doseeréenheden, die ongeveer 0,025 tot ongeveer 10 mg bevatten of in een vorm met aanhoudende afgifte.

De verbindingen van de uitvinding vertonen bovendien een antidepressieve werking, als blijkt uit de inhibitie van door reserpine bij de muis opgewekte katalepsie bij subcutane toediening van ongeveer 0,001 mg tot ongeveer 1 mg/kg van de verbindingen en door de inhibitie van de door tetrabenazine

opgewekte katalepsie bij ratten bij intraperitoneale toediening van ongeveer 0,2 tot ongeveer 2 mg/kg van de verbindingen.

De verbindingen zijn dan ook voor gebruik als antidepressieve geïndiceerd.

5

Een geïndiceerde dagelijkse dosis ligt in het gebied van ongeveer 0,05 tot ongeveer 2 mg, die men goed 2 tot 4 maal daags in deeldoses kan toedienen in een doseereenheid, die ongeveer 0,01 mg tot ongeveer 1 mg van de verbindingen bevat, vermengd met een vaste of vloeibare farmaceutische drager of verdunner.

10

De verbindingen met de formule 1 vertonen bovendien prolactine-secretie-inhibitie, als blijkt uit de verlaging van serumspiegels van prolactine bij de rat na subcutane toediening van ongeveer 0,1 tot ongeveer 1 mg/kg van de verbindingen onder gebruikmaking van radioimmunologische methoden, bijvoorbeeld beschreven door Niswender, G.D. et al., Biol. & Med. 130 793 (1969) en Neil, J.J. et al., Endocrinology 88, 548 (1971).

15

De verbindingen met de formule 1 zijn dan ook geïndiceerd voor gebruik als prolactineinhibitoren, bijvoorbeeld bij de behandeling van aandoeningen waarbij hyperprolactinemie optreedt, bijvoorbeeld menstruele dysfunctie, e.g. ammenorrhoe en galactorrhoe, of hypertensie van mammarcarcinoom, gepaard gaande met verhoogde serumprolactinespiegels, of bij de behandeling van aandoeningen, waarbij hypogonadisme betrokken is, bijvoorbeeld infertiliteit of impotentie, of bij de regulatie van postpartem lactatie.

20

25

Een geïndiceerde dagelijkse doses ligt in het gebied van ongeveer 5 tot 50 mg, die goed 2 tot 4 maal daags in deeldoses kan worden toegediend in doseerëenheden, die ongeveer 1,25 mg tot ongeveer 25 mg van de verbindingen bevatten, vermengd met een vaste of vloeibare farmaceutische drager of verdunner.

30

De verbindingen van de uitvinding vertonen

35

voorts antipsychotische werking als blijkt door de inhibitie van locomotie bij de muis bij subcutane toediening van ongeveer 0,001 mg tot ongeveer 0,1 mg/kg van de verbindingen en door de dopamine agonistische werking op de presynaptische receptoren bij de rat bij doses van ongeveer 1 mg tot ongeveer 10 mg/kg van de verbindingen volgens de volgende proef.

De dopamine agonistische werking van de verbindingen met de formule 1 op de presynaptische receptoren werd onderzocht aan de rat onder gebruikmaking van de in vivo-methode, beschreven door J.R. Walters and coll. in Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 296, 5-14 (1976). De dopaminergische impulsstroom werd farmacologisch geïnhibiteerd met γ -butyrolacton. De activiteit van de aromatische aminozuur decarboxylase werd geïnhibiteerd door hydroxybenzylhydrazine (NSD 1015) en een half uur later werden de ratten afgemaakt. De resulterende accumulatie van DOPA gedurende 30 minuten in striataal weefsel werd genomen als een maat voor de in vivo werking van tyrosine hydroxylase. Toediening per os van de verbindingen reverseerde de effecten van γ -butyrolacton op een dosis afhankelijke wijze.

De verbindingen met de formule 1 zijn dan ook geïndiceerd voor gebruik als antipsychotische middelen, bijvoorbeeld voor de behandeling van schizofrenie. Een geïndiceerde dagelijkse dosis ligt in het gebied van ongeveer 0,01 tot ongeveer 1 mg, die men goed 2 tot 4 maal daags in deeldosis kan toedienen in doseerëenheden, die ongeveer 0,0025 mg tot ongeveer 0,5 mg van de verbindingen bevatten, vermengd met een vaste of vloeibare farmaceutische drager of verdunner.

De voorkeursindicatie is de antiparkinsonindicatie.

De verbindingen (4S,5aR)-5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz[$\bar{c}$ d,f]indool, (4S,5aR)-4-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-5-n-propyl-9,10-dihydroxy-dibenz[$\bar{c}$ d,f]indool, (4S,5aR)-4,5-diethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-dibenz[$\bar{c}$ d,f]indool en (4S,5aR)-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz[$\bar{c}$ d,f]indool en de overeen-

komstige di-n-propionyl- en di-isobutyrylesterderivaten zijn de verbindingen, die de voorkeur verdienen.

5 De verbindingen met de formule 1 kunnen worden toegediend in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar-zuuradditiezout. Deze zoutvormen vertonen dezelfde orde van werking als de vrije basevormen.

10 De uitvinding heeft ook betrekking op een farmaceutisch preparaat, dat een verbinding met de formule 1 in vrije basevorm of in farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezoutvorm bevat, eventueel in combinatie met een farmaceutisch aanvaardbare verdunner of drager.

Deze preparaten kunnen op de gebruikelijke wijze worden bereidt, bijvoorbeeld als oplossing, capsule of tablet.

15

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding met de formule 1, waarin

R_1 en R_2 onafhankelijk van elkaar een ethyl- of n-propylradicaal voorstellen en

5 de substituenten R_3 hetzelfde zijn en hydroxy- of acyloxyradicalen voorstellen,

in racemische vorm met de relatieve configuratie $4R^x$, $5aS^x$, of in optisch-actief-isomeervorm met de absolute configuratie $4S$, $5aR$, met het kenmerk, dat men

10 a) een verbinding bereidt met de formule 1a, waarin R_1 en R_2 bovengenoemde betekenis hebben, door afsplitsing van de ethergroepen Z van een verbinding met de formule 2, waarin R_1 en R_2 bovengenoemde betekenis hebben en Z een afsplitsbare ethergroep voorstelt, in racemische vorm met de relatieve configuratie $4R^x$, $5aS^x$, of in optisch-actief-isomeervorm
15 met de absolute configuratie $4S, 5aR$, of

b) een verbinding bereidt met de formule 1b, waarin R_1 en R_2 bovengenoemde betekenis hebben en de radicalen R'_3 identieke acyloxyradicalen zijn, door acylering van een ver-
20 binding met de formule 1a in racemische vorm met de relatieve configuratie $4R^x, 5aS^x$ of in optisch-actief-isomeervorm met de absolute configuratie $4S, 5aR$.

2. Werkwijze voor het bereiden van
25 een verbinding met de formule 1, gedefinieerd als in conclusie 1, nagenoeg als bovenbeschreven in verband met één der voorbeelden III-VI.

3. Verbinding met de formule 1, verkregen volgens de werkwijze van conclusie 1.

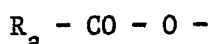
30

4. Verbinding met de formule 1 als
gedefinieerd ⁱⁿ conclusie 1.

5. Verbinding volgens conclusie
5 4, met het kenmerk, dat elke R_3 hydroxyl voorstelt.

6. Verbinding volgens conclusie 4, met
het kenmerk, dat elke R_3 acyloxy voorstelt.

10 7. Verbinding volgens conclusie 6,
met het kenmerk, dat elk acyloxyradicaal de formule



heeft, waarin R_a een alkylradicaal, (C_{3-7}) cycloalkyl, een fenyl-
radicaal of een 5- of 6- ledige heterocyclische ring voorstelt.

15

8. Verbinding volgens conclusie 7,
met het kenmerk, dat $R_a COO-$ propionyloxy voorstelt.

20 9. Verbinding volgens conclusie 7,
met het kenmerk, dat $R_a COO-$ isobutyryloxy voorstelt.

10. Verbinding volgens één der conclusies
4 tot 9, met het kenmerk, dat R_1 en R_2 elk ethyl zijn.

25 11. Verbinding volgens één der conclusies
4 tot 9 met het kenmerk, dat R_1 en R_2 elk n-propyl zijn.

12. Verbinding volgens één der conclusies
4 tot 9, met het kenmerk, dat R_1 ethyl en R_2 propyl is.

30

13. Verbinding volgens één der conclusies
4 tot 9, met het kenmerk, dat R_1 n-propyl en R_2 ethyl is.

14. Verbinding volgens één der conclusies

4 tot 13, met het kenmerk, dat zij in racemische vorm verkeert met de relatieve configuratie $4R^x$, $5aS^x$.

15 4 tot 13, met het kenmerk, dat zij in optisch-actief-isomeervorm verkeert met de absolute configuratie $4S$, $5aR$.

10 16. $(\pm)-(4R^x, 5aS^x)-5$ -ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d, \underline{f}$ /indool.

17. $(\pm)-(4R^x, 5aS^x)-4,5$ -diethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-dibenz/ $\bar{c}d, \underline{f}$ /indool.

15 18. $(\pm)-(4R^x, 5aS^x)-4,5,5a,6$ -tetrahydro-9,10-dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d, \underline{f}$ /indool.

19. $(\pm)-(4R^x, 5aS^x)-4$ -ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d, \underline{f}$ /indool.

20 20. $(4S, 5aR)-5$ -ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-4-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d, \underline{f}$ /indool.

21. $(4S, 5aR)-4$ -ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-5-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d, \underline{f}$ /indool.

25 22. $(4S, 5aR)-4,5$ -diethyl-4,5-5a,6-tetrahydro-9,10-dihydroxy-dibenz/ $\bar{c}d, \underline{f}$ /indool.

30 23. $(4S, 5aR)-4,5,5a,6$ -tetrahydro-9,10-dihydroxy-4,5-di-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d, \underline{f}$ /indool.

24. $(4S, 5aR)-5$ -ethyl-9,10-dibenzoyloxy-4,5,5a,6-tetrahydro-4-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d, \underline{f}$ /indool.

35

25. (4S,5aR)-9,10-diacetoxy-5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-4-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool.

5 26. (4S,5aR)-5-ethyl,4,5,5a,6,tetrahydro-4-n-propyl-9,10-dipropionyloxy-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool.

27. (4S,5aR)-9,10-dibutyryloxy-5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-4-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool.

10 28. (4S,5aR)-5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-diisobutylryloxy-4-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool.

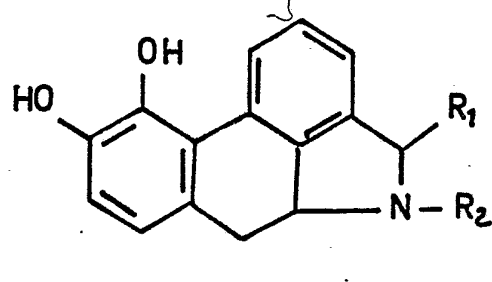
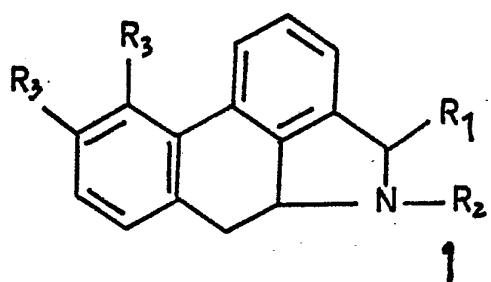
29. (4S,5aR)-4,5,5a,6-tetrahydro-9,10-dipropionyloxy-4,5-di-n-propyl-dibenz/ $\bar{c}d,f$ /indool.

15

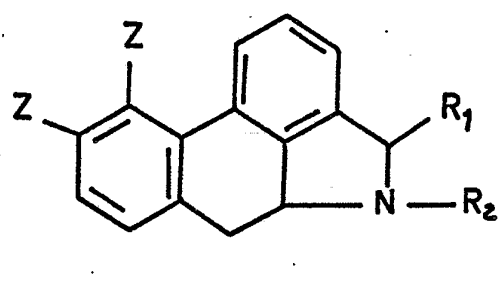
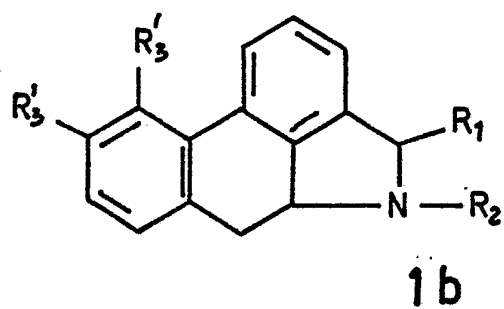
30. Verbinding volgens één der conclusies 4 tot 29 met het kenmerk, dat zij in vrije basevorm verkeert.

20 31. Verbinding volgens één der voorgaande conclusies 4 tot 29, met het kenmerk, dat zij in de vorm van een zuuradditiezout verkeert.

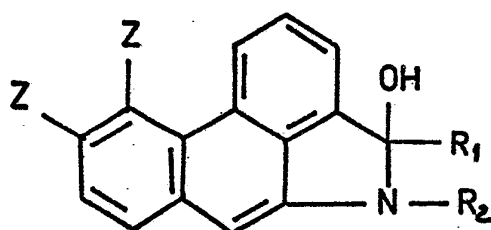
25 32. Farmaceutisch preparaat; met het kenmerk, dat het een verbinding bevat volgens één der conclusies 4 tot 29 in vrije basevorm of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout, eventueel gecombineerd met een farmaceutische drager of verdunner.



1a



2

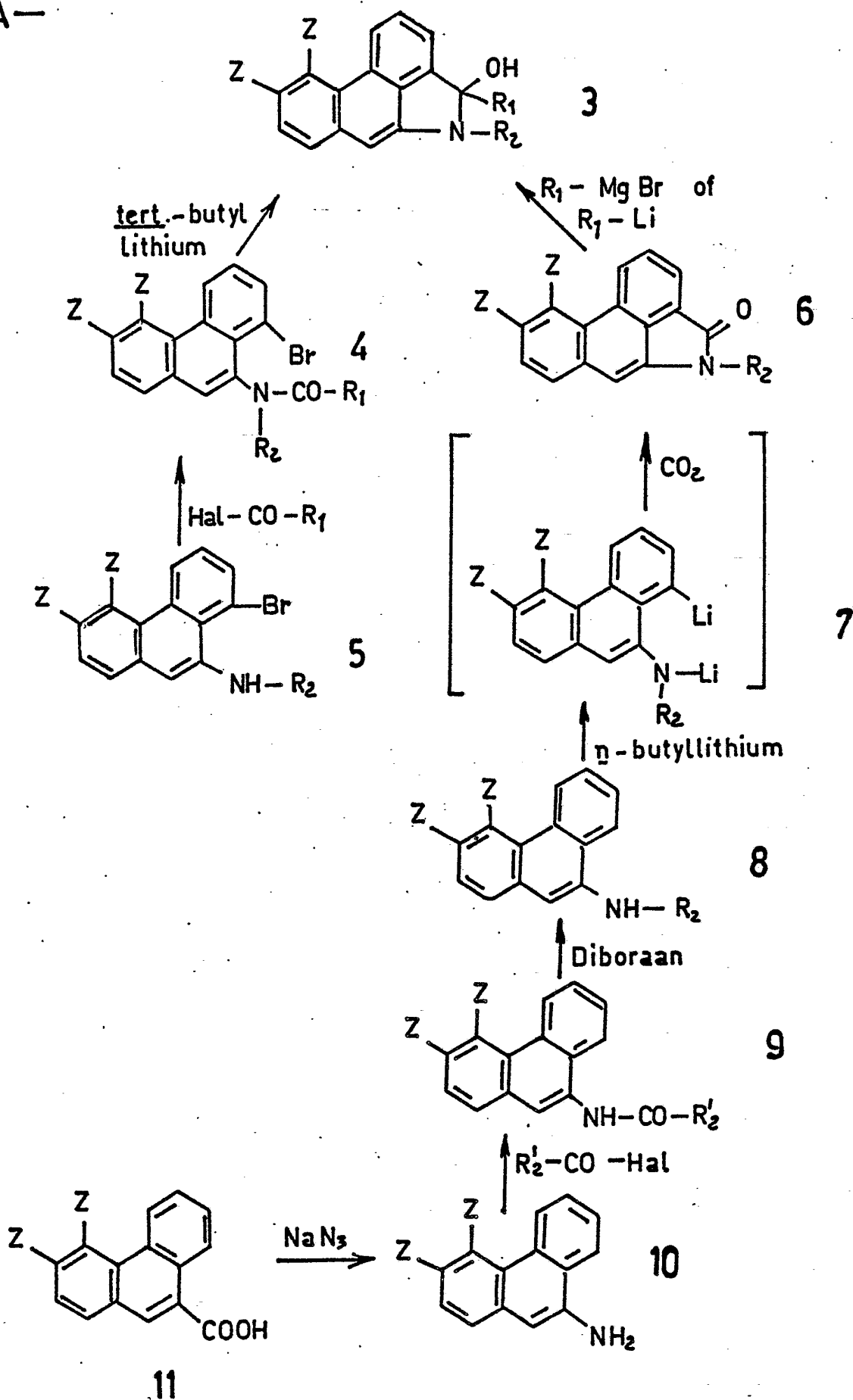


3

SANDOZ AG, te Basel Zwtserland

8103041

—A—



8103041

SANDOZ AG. te Basel, Zwitserland