



(11) FREMLÆGGESESSKRIFT 142115

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 471/04



(21) Ansøgning nr. 2110/77 (22) Indleveret den 13. maj 1977

(24) Løbedag 13. maj 1977

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggesesskriftet offentliggjort den 1. sep. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
15. maj 1976, 2621729, DE

(72) C.H. BOEHRINGER SOHN, D-6507 Ingelheim am Rhein, DE.

Opfinder: Adolf Langbein, Theodor-Fliedner-Str. 45, 6507 Ingelheim/
Rhein, DE: Karl-Heinz Weber, Kaiser-Karl-Str. 11, 6535 Gau-Algesheim,
DE: Adolf Bauer, Gabelsberger Str. 47, 8200 Rosenheim, DE: Karin Boeke,
Selztalstr. 99, 6507 Ingelheim/Rhein, DE: Erich Lehr, Albert-Schweitzer-
Str. 21b, 6531 Waldalgesheim, DE: Franz Josef Kuhn, Melchiorstr. 6,
6530 Bingen/Rhein 13, DE.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Internationalt Patent-Bureau.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(4-phenyl-4-cyanobutyl)-
1,2,3,4-tetrahydro-5(H)-pyrido(4,3-b)indoler eller syreadditionssalte
deraf.

I US-patentskrifterne nr. 3.419.568, nr. 3.448.114 og nr.
3.466.293 er beskrevet butyrophenonderivater af tetrahydropyrido-
indoler med den almene formel (i) (se formelblad), hvilke forbin-
delser har analgetiske og neuroleptiske egenskaber.

Det har nu vist sig, at der ved ændring af den ovenfor nævn-
te molekylstruktur kan tilvejebringes hidtil ukendte forbindelser,
der med hensyn til deres farmakologiske egenskaber er de kendte de-
rivater overlegne. Den foreliggende opfindelse angår derfor en ana-
logifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-(4-phenyl-4-
cyanobutyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5(H)-pyrido[4,3-b]indoler med den al-
mene formel I (se formelblad) eller deres fysiologisk acceptable
syreadditionssalte.

I formlen I er R^1 et hydrogen- eller halogenatom eller en methylgruppe, og R^2 er et hydrogen- eller halogenatom eller en methyl- eller methoxygruppe.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af de hidtil ukendte forbindelser med formlen I eller deres syreadditionssalte er ejendommelig ved, at en pyridoindol med den almene formel II (se formelblad), hvor R^1 er som ovenfor defineret, omsættes med et halogenid eller en aktiv ester af en substitueret 2-phenylvaleronitril med den almene formel III (se formelblad), hvor R^2 har ovennævnte betydning, og Y er en ved omsætningen fraspaltelig gruppe, især et halogenatom eller en aarylsulfonyloxy- eller alkylsulfonyloxygruppe, og at det vundne produkt med formlen I, om ønsket, overføres i et fysiologisk acceptabelt syreadditionssalt.

Der anvendes den beregnede mængde af alkyleringsmidlet med formlen III eller et overskud deraf, og der arbejdes hensigtsmæssigt i nærværelse af et syrebindende stof, såsom triethylamin, dicyclohexylethylamin, natriumcarbonat, calciumcarbonat, calciumoxid eller fortrinsvis natriumbicarbonat. Selvom opløsningsmiddel kan udelades, er omsætning i indifferente opløsningsmidler, såsom chloroform, toluen, ethanol, nitromethan, tetrahydrofuran eller fortrinsvis dimethylformamid, mere hensigtsmæssig. Reaktionstemperaturen kan varieres inden for vide grænser. Temperaturer mellem 50° og 150°C er hensigtsmæssige, fortrinsvis 100°C . Tilsætningen af katalytiske til molære mængder af kaliumiodid eller natriumiodid har vist sig gunstig.

De vundne reaktionsprodukter isoleres fra reaktionsblandingen ved kendte metoder, og eventuelt kan de således fremstillede råprodukter renses yderligere under anvendelse af særlige fremgangsmåder, f.eks. ved søjlechromatografi, førend de krystalliseres i form af baser eller egnede syreadditionsforbindelser.

Til fremstillingen af syreadditionssalte kan anvendes sådanne syrer, der danner fysiologisk acceptable salte, f.eks. hydrogenhalogenidsyrer, salpetersyre, svovlsyre, o-phosphorsyre, oxalsyre, citronsyre, vinsyre, fumarsyre, maleinsyre, propionsyre, smørsyre, eddikesyre, methansulfonsyre, toluensulfonsyre, sulfanilsyre, ravsyre eller ethanphosphonsyre.

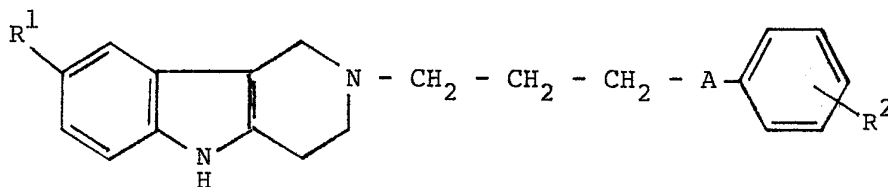
Udgangsforbindelserne med den almene formel II kan fremstilles efter forskrifterne i DT-offentliggørelsesskrift nr. 1.670.010. Udgangsforbindelserne med den almene formel III vindes ved omsætning af et substitueret benzylcyanid med den almene formel IV (se formelblad), hvor R^2 er

som ovenfor defineret, med 1-chloro-3-bromo-n-propan. De vundne chlorider kan ved Finkelstein-reaktion overføres i andre halogenider. Ud fra halogeniderne er tilsvarende sulfonsyreester med formelen III tilgængelige ved omsætning med sulfonsyreester.

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I og deres syreadditionssalte viser det typiske virkningsbillede for neuroleptica og kan derfor anvendes som ZNS-dæmpende middel, som sedativa og beroligende midler. Kendte neuroleptica udmærker sig blandt andet ved antagonistiske virkninger over for adrenalin (P.A.J. Janssen et al., *Arzneimittelforschung* (Drug Research) 13 (1963) 205), amfetamin (J.H.Burn, R.Hobbs, *Arch.inter.Pharmacodyn.* 113 (1958) 290) og apomorfin ved dyreforsøg. Endvidere har de ved adfærdsprøver, såsom hulbrædtprøven, hæmmende virkning på udforskning (J.R.Borssin, P. Simin, J.M. Lwoff, *Therapie* 19 (1964) 571) og lokomotion (P.A.J. Janssen, A.H.M.Jagenau, K.H.L.Schellekens, *Psychopharmacologia* 1 (1960) 389). Endelig hæmmer de også den konditionerede adfærd hos smådyr, f.eks. ved Dobrin-prøven (P.B. Dobrin et al., *Arch.inter.Pharmacodyn* 178 (1969) 351).

De omhandlede forbindelser er de tidligere nævnte kendte butyrophenoner overlegne i henseende til deres neuroleptiske virkning. Endvidere skal fremhæves den væsentligt forringede toxicitet.

I nedenstående tabel er der for en række af de omhandlede forbindelser anført forsøgsresultater vedrørende apomorfinantagonisme på mus, udtrykt som ED₅₀, og toxicitet, udtrykt som LD₅₀, idet der som sammenligningsforbindelse er benyttet den kendte, særligt virksomme butyrophenonforbindelse 2-[4-(p-fluorophenyl)-4-oxybutyl]-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-5(H)-pyrido[4,3-b]indol.



Forbindelse R ¹	R ²	A	Apomorfin- antagonisme ED ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , p.o. mg/kg
Sammenlignings- forbindelse:				
F	4-F	>CO	23	270
Fremstillet ifølge opf.:				
F	4-F	CH-CN	0,56	1400
Cl	4-F	"	4,5	
F	H	"	9,7	
F	2-F	"	6,8	
F	3-CH ₃	"	14	
F	3-OCH ₃	"	5	
F	4-OCH ₃	"	0,52	
H	4-F	"	1,85	

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan anvendes alene eller i kombination med andre af de omhandlede virksomme forbindelser.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Eksempel 1

2-[4-(p-Fluorophenyl)-4-cyanobutyl]-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-5(H)-pyrido[4,3-b]indol.

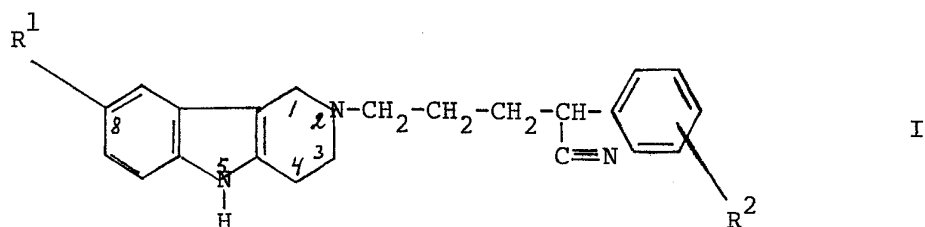
3,8 g (20 mmol) 8-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-5(H)-pyrido[4,3-b]indol, 4,2 g (20 mmol) 5-chloro-2-(p-fluorophenyl)-valeronitril, 2,52 g (30 mmol) natriumbicarbonat og 200 mg kaliumiodid blev i 50 ml dimethylformamid omrørt så længe ved 100°C, at der i tyndlagschromatogrammet ikke længere kunne fastslås nogen omsætning (2 til 4 timer). Suspensionen blev indampet ved 70°C på rotationsfordamper. Indampningsresten blev fordelt mellem 250 ml methylenchlorid og 100 ml vand. Den organiske fase blev derefter rystet kraftigt 5 gange med hver gang 100 ml vand, tørret over natriumsulfat og indampet. Der vandtes en gullig olie, der blev opløst i 15 ml ethanol. Efter tilsætning af 20 mmol ethanolisk saltsyre blev der forsigtigt tilsat ether, indtil uklarheden netop atter forsvandt. Efter nogen tid udkrystalliserede hydrochloridet af titelforbindelsen, der blev omkrystalliseret af alkohol/ether. Der vandtes 6,8 g hydrochlorid svarende til 85,2% af det teoretiske, med smp. 235-237°C.

Analogt med eksempel 1 blev der fremstillet de i følgende tabel anførte derivater i form af deres hydrochlorider:

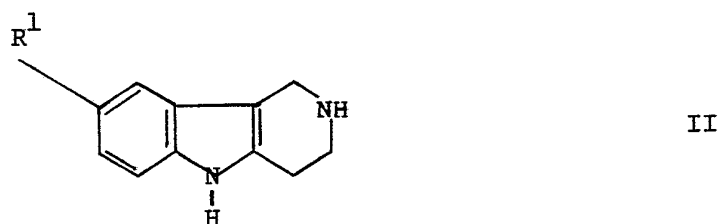
Eksempel Nr.	R ¹	R ²	Udbytte % af det teoretiske	smp. °C
2	8-Cl	4-F	47,9	219 - 221
3	8-Br	4-F	34,6	215 - 218
4	8-F	H	67,8	225 - 227
5	8-F	2-F	69,8	217 - 220
6	8-F	2-Br	67	237 - 239
7	8-F	3-CH ₃	33	208 - 211
8	8-F	3-OCH ₃	33,9	197 - 203
9	8-F	4-OCH ₃	31,4	191 - 195
10	H	4-F	78	135 - 143
11	8-CH ₃	4-F	30	153 - 160
12	8-F	2-CH ₃	67,8	215 - 217
13	8-F	4-CH ₃	78	219 - 220
14	8-F	2-OCH ₃	62,9	203 - 207
15	8-F	3-Cl	57,3	217 - 220
16	8-F	4-Cl	55	234 - 237
17	8-F	4-Br	88,7	233 - 235

P A T E N T K R A V

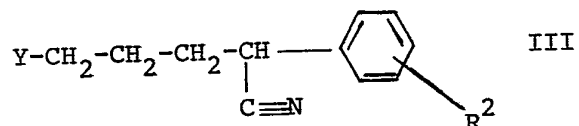
Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(4-phenyl-4-cyano-butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5(H)-pyrido[4,3-b]indoler med den almene formel I:



hvor R¹ er et hydrogen- eller halogenatom eller en methylgruppe, og R² er et hydrogen- eller halogenatom eller en methyl- eller methoxygruppe, eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at en pyridoindol med den almene formel II:



hvor R^1 har ovennævnte betydning, omsættes med et halogenid eller en aktiv ester af en substitueret 2-phenylvaleronitril med den almenne formel III:



hvor R^2 er som ovenfor defineret, og Y er en ved omsætningen fraspaltelig gruppe, især et halogenatom eller en arysulfonyloxy- eller alkylsulfonyloxygruppe, og at det vundne produkt med formelen I, om ønsket, overføres i et fysiologisk acceptabelt syreadditions-salt.

Fremdragne publikationer:

USA patenter nr. 3419568, 3448114, 3466293, 3755584.

Formelblad

