

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

A bejelentés napja: (22) 82. 05. 21.

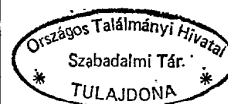
(21) (1642/82)

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
FR:(32)
81. 05. 22.(31)
(81 10 219)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 03. 28.

Megjelent: (45) 1987. 10. 28.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,
C 07 D 401/06

Feltaláló(k): (72)

LE FUR Gérard, gyógyszerész, Plessis Robinson, RENAULT Christian, mérnök, Taverny, FR

Szabadalmaz: (73)

Pharmindustrie, Gennevilliers, FR

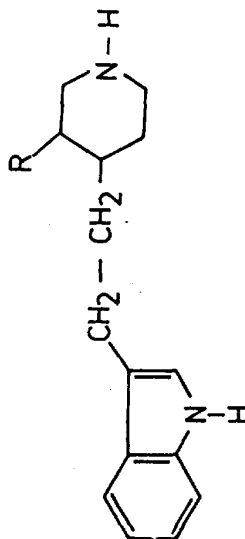
(54) Eljárás ÚJ 3-[2-(3-ALKIL VAGY -ALKENIL-4-PIPERIDIL)-ETIL]-INDOL-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA.

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (II) általános képletű indol-származékok cisz és transz izomerjeinek, racémátjainak és enantiomerjeinek előállítására. A (II) általános képletben R 1-3 szénatomos alkil- vagy 1-3 szénatomos alkenilcsoportot jelent.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy indolt egy szerves lítium-vegyülettel reagáltatnak, a kapott 3-lítium-indolt a megfelelően helyettesített N-benzoil-3-alkil vagy -alkenil-4-jód-etil-piperidin-származékkal reagáltatják és a kapott 3-[2-(1-benzoil-3-alkil vagy -alkenil-4-piperidil)-etil]-indol-származékot hidrolizálják; vagy egy indolil-[(3-alkil- vagy -alkenil-4-piperidinil)-metil]-keton-származékot redukálnak; illetve egy R helyén 1-3 szénatomos alkenilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet kívánt esetben redukálnak.

A (II) általános képletű vegyületeknek szerotonin újrafelvételt gátló és szerotonin felszabadulást indukáló hatásuk van, ezért gyógyszerek hatóanyagaként a migrén vagy a trombózis kezelésére alkalmazhatók, vagy thymoanaleptikumként használhatók.



A 2 334 358. számú francia szabadalomban (7 538 051. számú, 1975. december 12-i bejelentés) ismertettek olyan indol-származékokat, amelyek a neuronok szerotonin újrafelvételét specifikusan gátolják, ezért gyógyszerek hatóanyagaként különböző idegbetegségek, különösen a depresszió kezelésére alkalmazhatók. Különösen hatásos vegyület a fenti származékok közül az (I) képletű 3-[2-(4-piperidil)-etil]-indol, más néven indalpin [LE FUR, G. és munkatársai, Life Sciences 23, 1959 (1978)].

A találmány tárgya eljárás az új (II) általános képletű indol-származékok előállítására. A (II) általános képletben R 1-3 szénatomos alkil- vagy alkenil-csoportot jelent.

A találmány szerinti eljárással előállított (II) általános képletű vegyületek nemcsak a szerotonin újrafelvételét gátolják, mint az ismert indalpin, hanem a neuronok vagy vérlemezkék szerotonin-tartalmának felszabadulását is indukálják. A (II) általános képletű vegyületek fenti kettős hatása – a szinaptikus résekben levő neuronok szerotoninjének felszabadítása és a szerotonin újrafelvételének gátlása következményeként – még gyorsabb és még erőteljesebb antidepresszáns hatásban nyilvánul meg. A vérlemezkék szerotoninjének felszabadulása és a vérplazmába jutása a migrénes állapot enyhüléséhez vezet, végül a vérlemezkék szerotonin-tartalmának csökkenése gátolja az arteriális trombinok képződését is.

A (II) általános képletű vegyületek két aszimmetriás szénatomot tartalmaznak (a piperidilcsoport 3- és 4-helyzetű szénatomján) ezért R adott jelentése mellett két diasztereomer létezik, melyeket cisz és transz izomernek nevezünk, az R csoport és a piperidilcsoport 4-helyzetében levő csoport egymáshoz viszonyított cisz vagy transz helyzetétől függően. A két diasztereomert a (IIa) illetve a (IIb) képlettel ábrázolhatjuk, a (IIa) általános képlet a cisz, a (IIb) általános képlet a transz izomert jelöli.

Minden diasztereomernek egy racém és két enantiomer forma felel meg, minden enantiomer R (jobbraforgató) vagy S (balraforgató) abszolút konfigurációban fordulhat elő.

A találmány szerinti eljárás a (II) általános képletű vegyületek különböző izomerjeinek és az izomerek elegyeinek előállítására is vonatkozik.

A találmány szerint a (II) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (III) képletű indolt egy R'Li általános képletű – a képletben R' alkil-, aril- vagy dialkil-amino-csoportot jelent – szerves fémvegyülettel reagáltatunk, és a kapott (IV) képletű szerves fémvegyületet egy (V) általános képletű piperidin-származékkal – a képletben R jelentése azonos a (II) általános képletre megadottal – reagáltatjuk, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet hidrolizáljuk. A reakció lefolyását az A reakcióvázlattal szemléltetjük.

Az a) reakciólépést semleges oldószerben – valamely éterben, például dietil-éterben, tetrahidrofuranban vagy dimetoxi-etánban, vagy egy szénhidrogénben, például benzolban, toluolban vagy xilolban, vagy a fenti oldószerkelegében – 10 – 20 °C hőmérsékleten hajtjuk végre. R'Li általános képletű fémvegyületként előnyösen fenil-lítiumot,

butil-lítiumot vagy diizopropil-amino-lítiumot használunk.

A b) reakciólépést (kondenzáció) ugyanolyan oldószerkelegben végezzük, mint az a) lépést, 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

A c) reakciólépésben (hidrolízis) a benzoilcsoportot hidrogénatommal helyettesítjük, ismert módon. A hidrolízist nátrium-hidroxiddal végezzük, vízzesszerves oldószerkelegben, például víz-etilenglikol vagy víz-etilenglikol-monometil-éter elegyben, az elegy forráspontjának hőmérsékletén.

Az (V) általános képletű piperidin-származékokat az A reakcióvázlat d), e) f) lépése szerint lehet előállítani.

A d) reakciólépésben egy (VII) általános képletű alkoholt – a képletben R jelentése azonos a (II) általános képletre megadottal – benzoil-kloriddal reagáltatunk, előnyösen valamely szerves bázis – így egy terciér amin, például trietil-amin – vagy egy szerves bázis – például nátrium- vagy kálium-hidroxid vagy -karbonát vizes oldata – jelenlétében. A reakciót közömbös oldószerben, például kloroformban vagy 1,1,1-triklór-etánban hajtjuk végre, 20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

A kapott (VIII) általános képletű alkoholt az e) reakciólépésben p-toluolszulfonil-kloriddal (tozil-klorid) reagáltatjuk, – 20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, közömbös oldószerben, bázis – előnyösen egy amin – jelenlétében. Előnyös megoldás, ha bázisként és oldószerként is piridint használunk.

A kapott (IX) általános képletű köztiterméket azután az f) reakciólépésben lítium-joddal reagáltatjuk, közömbös oldószerben, például acetonban vagy metil-etil-etonban 0 °C–30 °C hőmérsékleten.

A (II) általános képletű vegyületeket a (X) általános képletű ketonok – a képletben R jelentése azonos a (II) általános képletre megadottakkal – redukálásával is előállíthatjuk.

Redukálószerként használhatunk valamely fémhidridet – például nátrium-, kálium- vagy lítium-bór-hidridet, lítium-trietil-bór-hidridet vagy alumínium-lítium-hidridet – a használt redukálószernek megfelelő oldószerben, 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (X) általános képletű keton-származékokat az A reakcióvázlat g) és h) reakciólépése szerint lehet előállítani.

A (XI) általános képletű Grignard-vegyületeket – a képletben X' klór-, bróm- vagy jódatomot jelent – indol és egy magnézium-alkil-halogenid – például metil-magnézium-klorid, -bromid vagy -jodid – reakciójával állítjuk elő, éteres közegben – például dietil-éterben – általában az oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten. A kapott oldatot lehűtjük – 10 – 20 °C-ra és a g) reakciólépés szerint egy (XII) általános képletű savkloridot – a képletben B jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport és R jelentése azonos a (II) képletre megadottal – adunk az oldathoz. A kapott (XIII) általános képletű vegyületből a benzil-oxi-karbonil-csoportot a h) reakciólépésben savas közegben lehasítjuk. A reakciót például hidrogén-kloriddal hajtjuk végre, kö-

zömbös oldószerben, például ecetsavban vagy etanolban, 20 °C és a használt oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten.

A (XII) általános képletű savkloridokat a (XIV) általános képletű 4-piperidil-ecetsavból kiindulva két lépésben állíthatjuk elő. A (XIV) általános képletben R jelentése azonos a (II) általános képletre megadottal. A reakciót a B reakcióvázzal szemléltetjük.

A B reakcióvázlat szerint a (XIV) általános képletű vegyületeket benzil-klor-formiáttal (BCI) kezeljük szénhidrogén oldatban, bázis – például vizes nátrium-hidroxid – jelenlétében, 10–40 °C hőmérsékleten. A kapott (XV) általános képletű savat klórozószerrel – például tionil-kloriddal – reagáltatva a (XII) általános képletű savkloriddá alakítjuk. A reakciót közömbös oldószerben, például kloroformban, a használt oldószer forráspontjának megfelelő hőmérsékleten hajtjuk végre.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R 2–3 szénatomos alkilcsoportot jelent, a megfelelő, R helyén 2–3 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek vagy ezek sói redukciójával is előállíthatjuk. A hidrogénezést atmoszférikus nyomáson, 20–50 °C hőmérsékleten közömbös oldószerben – alkoholban, például metanolban vagy etanolban vagy savban, például ecetsavban – valamely katalizátor – például palládium, nikkel, ródiium, ruténium vagy platina – jelenlétében hajtjuk végre.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R vinilcsoportot jelent és a vinilcsoportot hordozó szénatom adott (R) vagy (S) konfigurációjú, úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő (II) általános képletű vegyületet – amelynek képletében R vinilcsoportot jelent és a vinilcsoportot hordozó szénatom konfigurációja ellentétes az előállítandó vegyületével (vagyis (S) vagy (R) konfigurációjú) – részlegesen vagy teljesen sóvá alakított formában 50 °C-nál magasabb hőmérsékleten hevítjük, protikus oldószerben vagy protikus oldószerek elegyében, formaldehid jelenlétében vagy anélkül, a 0 005 654. számú európai szabadalomban ismertetett eljárásnak megfelelően. A reakciót előnyösen vizes savas közegben pH 6 körüli értéken, 120–160 °C-on hajtjuk végre.

Az eddigiekben leírt különböző eljárásokkal kapott reakcióelegyeket a szokásos fizikai (bepárlás, oldószeres extrakció, desztilláció, kristályosítás, kromatográfia és a többi) vagy kémiai (sóképzés majd a bázis regenerálása, stb.) módszerekkel dolgozzuk fel, a feldolgozás eredményeként tiszta (II) általános képletű vegyületeket kapva.

A szabad bázis formájában előállított (II) általános képletű vegyületeket ásványi vagy szerves savakkal megfelelő oldószerben kezelve savaddíciós sókká alakíthatjuk.

A találmányt a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani. A magmágneses rezonancia spektrumok (NMR) a szabad bázisok deuterált kloroformos oldatában mért proton magmágneses rezonanciát jelentik (hacsak más utalás nincs a példában). A kémiai eltolódást (δ) tetrametil-szilán referens jelenlétében mérjük.

1. példa 3-[2-(3(R)-vinil-4(R)-piperidil)-etil]-indol előállítása

5 52 ml 1,6 M hexános butil-lítium oldatot 0 °C-on nitrogén-atmoszférában 10 g indol 150 ml toluollal készült oldatához adunk, majd az elegyhez 15 g 1-benzoil-3(R)-etenil-4(S)-(2-jód-etil)-piperidint adunk 50 ml toluolban oldva és a reakcióelegyet 20
10 óráan át 50 °C-on tartjuk. A szerves elegyet 2 n hidrogén-klorid oldatba öntjük, az oldhatatlan anyagot metilén-kloriddal extraháljuk; a szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 21 g terméket szilikagélen kromatografáljuk, eluensként toluol-dietil-amin 80 : 20 arányú elegyet használunk. A kapott 2,7 g terméket 9
15 óráan keresztül 50 ml 3 n vizes nátrium-hidroxid és 50 ml etilén-glikol-monometil-éter elegyével kezeljük. Az oldószereket csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot kloroform-víz eleggyel extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk majd szárazra pároljuk. A kapott 2 g terméket vízmentes etanolból átkristályosítva 2 g cím szerinti
20 terméket kapunk, olvadáspontja 168 °C, $[\alpha]_D^{25} = +42,1^\circ$ (C = 2%, metanol).

A kiindulási anyagként használt 1-benzoil-3(R)-vinil-4(S)-(2-jód-etil)-piperidint az alábbiak szerint állítjuk elő 3 lépésben:

30 a) 1-benzoil-3(R)-vinil-4(S)-piperidin-etanol előállítása

20 g 3(R)-vinil-4(S)-piperidin-etanol, 19,7 g benzoil-klorid, 108 g kálium-karbonát, 250 ml kloroform és 11 ml víz elegyét 2 óráan át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az elegyet lehűtjük, szűrjük és a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként ciklohexán-etil-acetát 7 : 3 arányú elegyet használunk. 24 g cím szerinti terméket kapunk, olaj formájában. A termék NMR spektruma a következő:

Csoport	Kémiai eltolódás (δ) (p. p. m.)
45 C_6H_5	7,4
$CH_2=CH-$	5,0
$CH_2=CH-$	6,0
CH_2-OH	3,6

50 A kiindulási anyagként használt 3(R)-vinil-4(S)-piperidil-etanol LUKES, R. [Chem. Listy. 47, 858 (1953)] módszere szerint állíthatjuk elő.

55 b) 1-benzoil-3(R)-vinil-4(S)-[2-((4-metil-fenil)-szulfonil-oxi)-etil]-piperidin előállítása

80 g 1-benzoil-3(R)-vinil-4(S)-piperidin-etanol és 73 g p-toluolszulfonil-kloridot 1 l piridinben oldunk, az oldatot – 10 °C-on 2 óráan át keverjük. A reakcióelegyet 3 l vízbe öntjük, az oldhatatlan anyagot 2 l éterrel extraháljuk. A szerves fázist négyszer 1–1 liter 0,1 n hidrogén-kloriddal és ötször 1–1 liter vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 66 g cím szerinti terméket

kapunk, olaj formájában. A termék NMR spektruma a következő:

Csoport	Kémiai eltolódás (p. p. m.)
C_6H_5-	7,4
$-CH_2-O-SO_2-$	4,0
$p-CH_3-C_6H_4-SO_2-$	7,3 és 7,7
$p-CH_3-C_6H_4-$	2,4

c) 1-benzoil-3(R)-vinil-4(S)-jód-etil-piperidin előállítása

24,7 g 1-benzoil-3(R)-vinil-4(S)-[2-[(4-metil-fenil)-szulfonil-oxi]-etil]-piperidint és 16,4 g lítium-jodidot 220 ml acetonban oldva 24 órán át szobahőmérsékleten keverünk. A reakcióelegyet szűrjük, az oldószer csökkentett nyomáson lepároljuk és a maradékot etil-acetátban oldjuk.

A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 16 g cím szerinti terméket kapunk, olaj formában. A termék NMR spektruma a következő:

Csoport	Kémiai eltolódás (p. p. m.)
C_6H_5-	7,4
$CH_2=CH-$	5,0
$CH_2=CH-$	6,0
$-CH_2-I$	3,2

2. példa

3-[2-[3(R)-etil-4(R)-piperidil]-etil]-indol előállítása

250 ml 1 M tetrahydrofurános lítium-trietil-bórhidrid oldatot adunk 17 g 2-[3(R)-etil-4(S)-piperidil]-1-(3-indolil)-etanon 250 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készült oldatához nitrogén-atmoszférában, szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 18 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd 0 °C-ra hűtjük. Az elegyhez 300 ml vizet és 400 ml étert adunk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 7 g terméket szilikagélén kromatografáljuk, eluensként etanol-aceton-dietil-amin 5 : 5 : 0,5 arányú elegyet használunk. Izopropil-éterből átkristályosítjuk az anyagot, 3,7 g cím szerinti terméket kapunk, olvadáspontja 150 °C.

A kiindulási anyagként használt 2-[3(R)-etil-4(S)-piperidil]-1-(3-indolil)-etanont az alábbiak szerint állítjuk elő:

2,3 g indolt 15 ml dietil-éterben oldunk és az oldathoz nitrogén-atmoszférában 14 ml 3 M éteres metil-magnézium-jodidot adunk. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd 0 °C-ra hűtjük. Ezen a hőmérsékleten 15 ml 1,3 M etil-éteres 1-benzil-oxi-karbonil-3(R)-etil-4(S)-piperidil-ecetsavkloridot adunk az oldathoz. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük, majd 0 °C-ra hűtjük és 60 ml étert és 60 ml 2 n

hidrogén-kloridot adunk az elegyhez. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 7 g olajat 150 ml 10 n etanosos hidrogén-kloriddal 2 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldószer lepároljuk és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk, eluensként metanol-aceton-dietil-amin 5 : 5 : 0,5 arányú elegyet használva, 2 g 2-[3(R)-etil-4(S)-piperidil]-1-(3-indolil)-etanont kapunk, olaj formájában. A terméket NMR spektruma a következő:

Csoport	Kémiai eltolódás (p. p. m.)
15 CH_3-CH_2-	0,9
$-CO-CH_2-$ és	2,8
(a) $CH_2=CH-$	
(b) keplet H_2	7,8
H_4	8,4
20 H_5, H_6, H_7	7,2

A fenti vegyület kiindulási anyagként használt 1-benzil-oxi-karbonil-3(R)-etil-4(S)-piperidin-ecetsavkloridot a következőképpen állíthatjuk elő:

31 g 3(R)-etil-4(S)-piperidil-ecetsav-hidrokloridot (cincholoipon) 170 ml víz és 42 ml 10 n vizes nátrium-hidroxidot oldat elegyében oldunk és az oldathoz 10 °C-on 62 ml 40%-os toluolos benzil-klor-formiát oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd a szerves fázist kétszer 250 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist tömény hidrogén-kloriddal megsavanyítjuk és kétszer 250 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 45 g olajat kapunk, melyet 500 ml kloroformban 22 ml tionil-kloriddal kezelünk, 2 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forralva. Az oldószer csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. 48 g 1-benzil-oxi-karbonil-3(R)-etil-4(S)-piperidin-ecetsavkloridot kapunk, melyből éterrel 1,3 M oldatot készítünk.

3. példa

3-[2-[3(R)-etil-4(R)-piperidil]-etil]-indol előállítása

0,250 g 3-[2-[3(R)-vinil-4(R)-piperidil]-etil]-indolt 1 ml 1 n hidrogén-klorid és 9 ml etanol elegyében 0,04 g platina-oxid katalizátor jelenlétében 3 órán át szobahőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson hidrogénezünk. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml vízben szuszpendáljuk, a vizes fázist éterrel mossuk, vizes nátrium-hidroxid oldattal meglúgosítjuk és az oldhatatlan anyagot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. 0,180 g cím szerinti terméket kapunk, olvadáspontja 150 °C, $[\alpha]_D^{25} = -2,6^\circ$ (c = 2%, metanol).

4. példa
3-{2-[3(S)-vinil-4(R)-piperidil]-etil}-indol
előállítás

1,36 g 3-{2-[3(R)-vinil-4(R)-piperidil]-etil}-indol 210 ml víz és 5,3 ml 1n hidrogén-klorid elegyében oldunk és az oldatot 160 °C-on tartjuk 48 órán keresztül. Az oldatot lehűtjük, majd kálium-karbonáttal meglúgosítjuk és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott 1,2 g anyagot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként toluol-dietil-amin 95 : 5 arányú elegyet használunk. A kapott 0,45 g terméket vízmentes etanolból átkristályosítjuk, 0,17 g cím szerinti terméket kapunk, olvadáspontja 168 °C.

A találmány szerinti eljárással előállított (II) általános képletű vegyületek farmakológiai sajátosságait az alábbiakban ismertetjük.

Ismeretes, hogy a vérlemezkék szerotonin újrafelvételének tanulmányozása jó modell a neuronok szerotonin újrafelvételének tanulmányozására is [TUOMISTO, J., J. Pharm. Pharmac. 26, 92 (1974)]. Farmakológiai hatású vegyületek vizsgálatára minden vérlemezkékkel történő vizsgálati módszer nagy jelentőségű, mert módot ad a humán sejtekkel történő vizsgálatra, így a vegyületek várható humán gyógyászati értéke viszonylag jól becsülhető.

A találmány szerinti eljárással előállított (II) általános képletű vegyületek szerotonin újrafelvételét gátló, valamint szerotonin felszabadulását indukáló hatását emberi vérlemezkéken vizsgáljuk, DAVID, J. L. és munkatársai [Platelets Function and Thrombosis, a Review of Methods, p. 335 (Plenum Press London, 1972)] módszere szerint.

1. Szerotonin újrafelvételének gátlása

A vizsgált vegyületek szerotonin újrafelvételét gátló hatását az 50%-os inhibitor-koncentrációval jellemezzük. 50%-os inhibitor-koncentráció (I_{50}) alatt a vizsgált anyagnak azt a koncentrációját értjük $\mu\text{mol/l}$ -ben kifejezve, amely a szerotonin újrafelvételét 50%-kal csökkenti.

2. Szerotonin felszabadítás

A vegyületek szerotonin felszabadulást okozó hatását $5 \cdot 10^{-5}$ mol/l koncentrációban vizsgáljuk. A vegyületek hatására bekövetkező szerotonin felszabadulás növekedést %-ban fejezzük ki a kontrollal (vegyület nélkül) kapott eredményhez viszonyítva.

Az eredményeket az 1. táblázatban tüntetjük fel. A táblázatban feltüntetjük két referens anyaggal, az imipraminnal és a p-klór-amfetaminnal, valamint az indalpinnal kapott eredményeket is.

Az 1. táblázat eredményeiből kitűnik, hogy a találmány szerinti eljárással előállított (II) általános képletű vegyületek nemcsak a szerotonin újrafelvételét gátolják erősen (az indalpinnal körülbelül azonos mértékben), hanem a szerotonin felszabadulást is elősegítik, még a p-klór-amfetaminnál is erőteljesebben.

A találmány szerinti eljárással előállított (II) általános képletű vegyületek érdekessége éppen ab-

1. táblázat

5	Vegyület neve	Szerotonin újrafelvétel gátlása I_{50} ($\mu\text{mol/l}$)	Szerotonin felszabadulás növekedése (%) ($5 \cdot 10^{-5}$ mol/l konc. esetén)
10	1. példa vegyülete	0,008	84
	2. példa vegyülete	0,06	75
	4. példa vegyülete	0,035	91
15	Indalpin	0,035	22
	Imipramin	0,4	13
	p-klór-amfetamin	12,0	51

20 ban rejlik, hogy a p-klór-amfetaminhoz hasonlóan szerotonin felszabadulást indukálnak anélkül, hogy az amfetaminra jellemző többi farmakológiai sajátosságot (étvágytalanság, fokozott mozgékony-ság) előidéznék.

25 3. Toxikológiai jellemzők

A vegyületek akut toxicitását CD_1 (Charles River) him egereken határozzuk meg, orális alkalmazás esetén. Az LD_{50} értéket (50%-os letális dózis, az a dózis mg/kg -ban kifejezve, ami az állatok 50%-át elpusztítja) 3 napos megfigyelés után kapott eredményekből számítjuk ki, REED, J. J. és MUENCH, H. [Am. J. Hyg. 27, 493 (1938)] kumulatív módszere szerint. Az akut toxicitási eredmények a következők:

35 1. példa vegyülete 225 mg/kg
4. példa vegyülete 200 mg/kg

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek 100 mg/kg dózisban nem bizonyultak toxikusnak, ezért viszonylag alacsony toxicitásúaknak tekinthetők egerekre nézve.

A találmány szerinti eljárással előállított (II) általános képletű vegyületeket tabletták, kapszulák, zselatinbevonatú tabletták, kúpok, orálisan adható oldatok vagy injekcióoldatok formájában adhatjuk humán gyógyászati célra, a szerotonin-függő vaszkuláris tónus szabályozására, különösen migrén kezelésére, vagy trombózisellenes szerként, vagy gyors hatású thymoanaleptikumként (mivel a szerotonin felszabadulást is indukálják).

50 A gyógyszerek adagolása a kívánt hatástól és az alkalmazási módtól függ. Orálisan alkalmazva például 15–250 mg hatóanyagot adhatunk naponta, 5–50 mg hatóanyagot tartalmazó egységdózisokban.

55

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a (II) általános képletű vegyületek – a képletben R 1–3 szénatomos alkil- vagy 1–3 szénatomos alkenilcsoportot jelent –, cisz és transz szerkezetű alakjainak, a cisz és transz szerkezetű racémátoknak és enantiomereknek előállítására, azzal jellemezve, hogy

60 a) a (III) képletű indolt egy R'Li általános képletű szerves fémvegyülettel – a képletben R' alkil-,

aril- vagy dialkil-amino-csoportot jelent – reagáltatjuk, a kapott (IV) képletű 3-litium-indolt egy (V) általános képletű piperidin-származékkal reagáltatjuk – a képletben R jelentése a tárgyi kör szerinti – és a kapott (VI) általános képletű 3-[2-(1-benzoil-3-alkil vagy -alkenil-4-piperidil)-etil]-indol-származékot – a képletben R jelentése a tárgyi kör szerinti – hidrolizáljuk, vagy

b) egy (X) általános képletű ketont – a képletben R jelentése a tárgyi kör szerinti – redukálunk, vagy

c) egy R helyén 1–3 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyület előállítására egy kapott, R helyén 1–3 szénatomos alkenil-

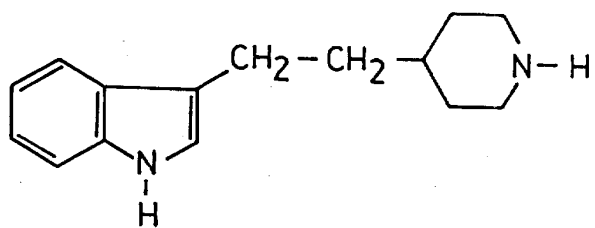
csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet kívánt esetben redukálunk.

- 5 2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárással előállított (II) általános képletű vegyület – amelynek képletében R jelentése az 1. igénypont szerinti – cisz vagy transz szerkezetű alakját, racemátját vagy enantiomerjét a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.
- 10

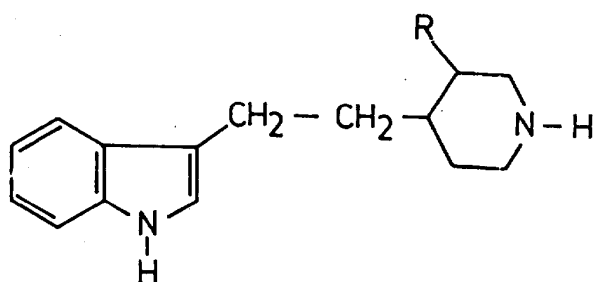
4 db ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877354/09)

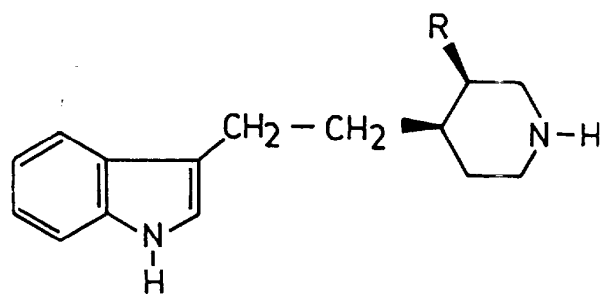
87-1775 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató



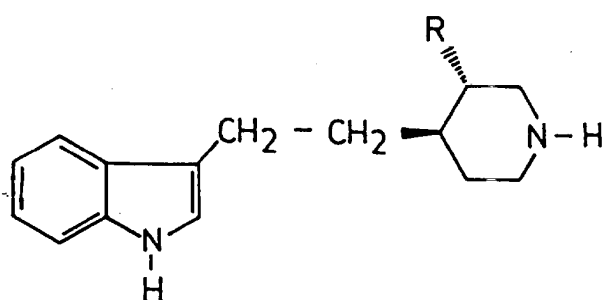
(I)



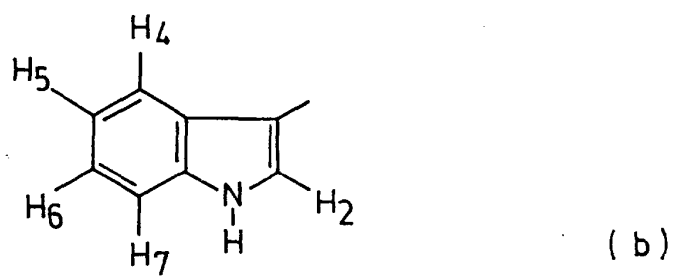
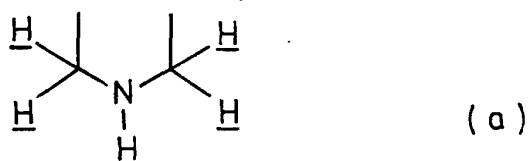
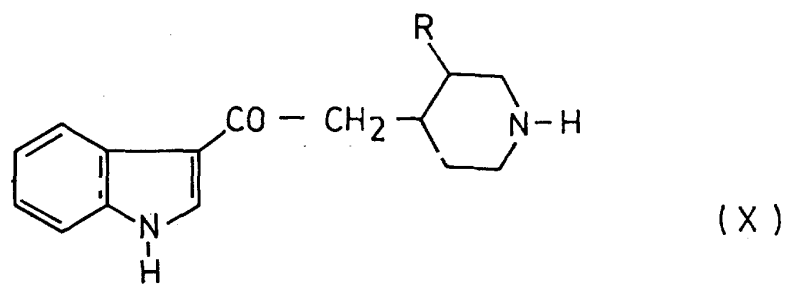
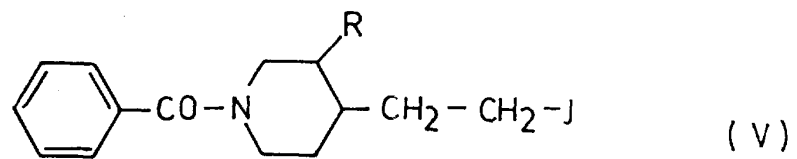
(II)



(II a)

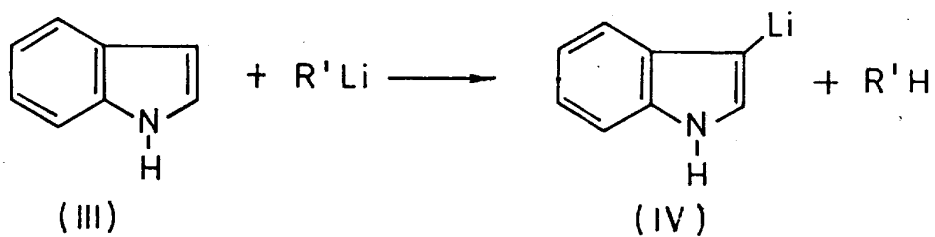


(II b)

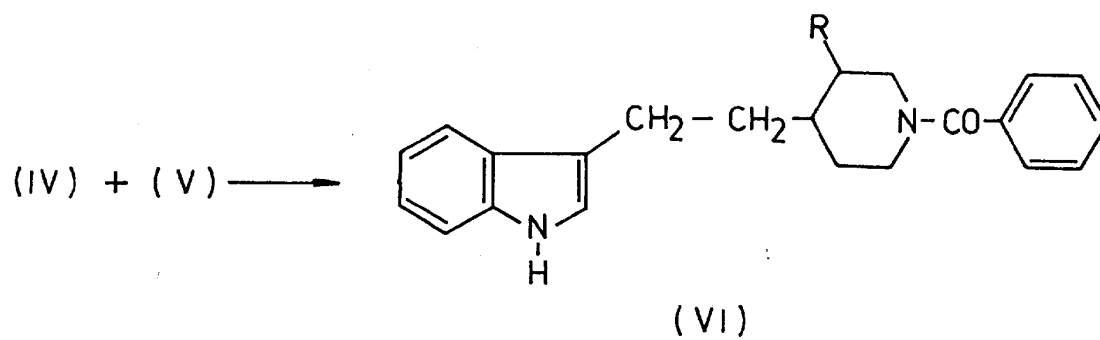


A reakcióvázlat.

a)



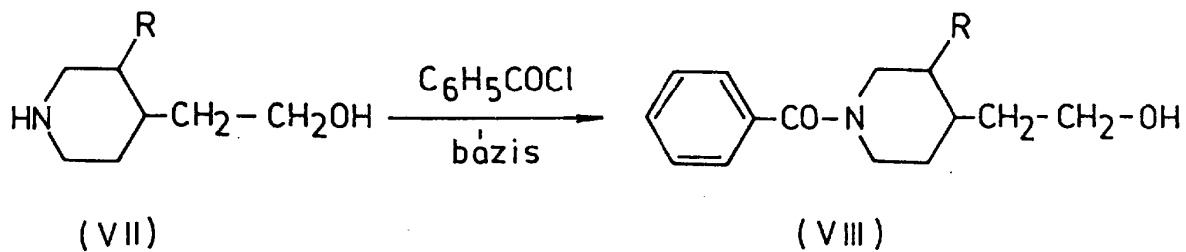
b)



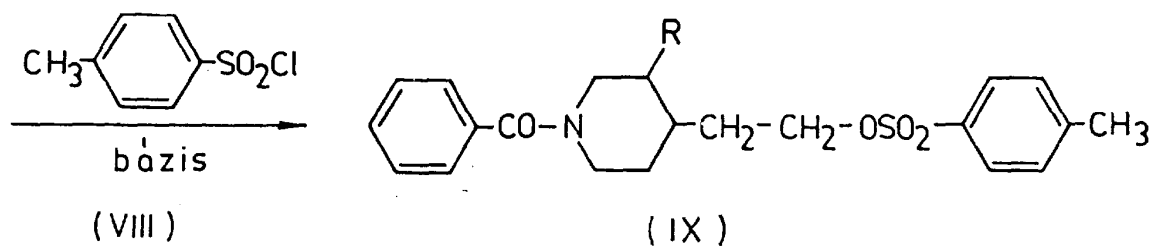
c)



d)



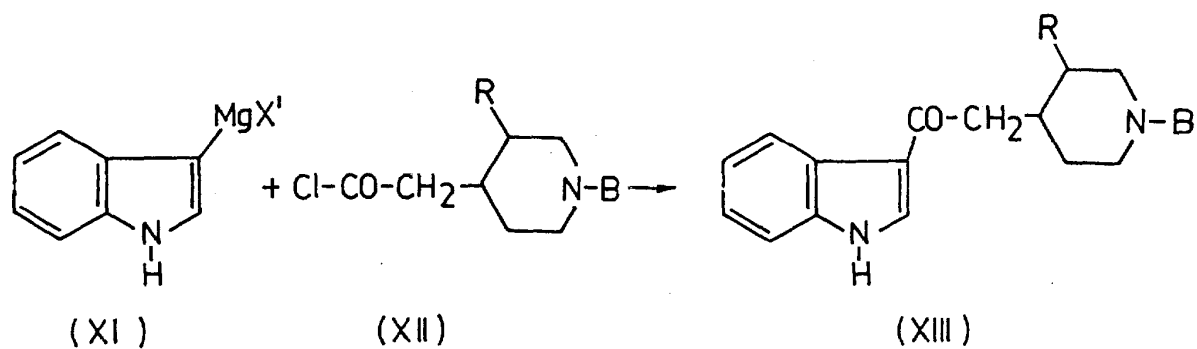
e)



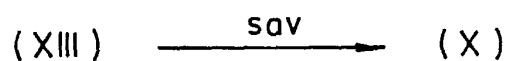
f)



g)



h)



B reakcióvázlat

